

**NIFEDIPIN-DAUERINFUSION BEI AKUTEM MYOKARDINFARKT**  
**Hämodynamische und serologische Untersuchungen**  
**im Vergleich zur Infusion von**  
**Isosorbiddinitrat**

von

**Peter Kuthan**





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554617\\_0043](https://archive.org/details/IA41554617_0043)



AUS DER  
2. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES  
MÜNCHEN-NEUPERLACH  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität München

Chefarzt: Prof Dr. L. HenseImann

**NIFEDIPIN-DAUERINFUSION BEI AKUTEM MYOKARDINFARKT**  
**Hämodynamische und serologische Untersuchungen**  
**im Vergleich zur Infusion von**  
**Isosorbiddinitrat**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
**Peter Kuthan**  
aus

Kreuzwertheim  
1986

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

**Berichterstatter:** Priv. Doc. Dr. J. Cyran

**Mitberichterstatter:** 1. Prof. Dr. G. Riecker  
2. Prof. Dr. W. Forth

**Dekan:** Prof. Dr. V. Spann

**Tag der mündlichen Prüfung:** 12.03.1987

## INHALTSVERZEICHNIS

|         |                                                      |    |
|---------|------------------------------------------------------|----|
| 1.      | EINLEITUNG .....                                     | 3  |
| 2.      | PATIENTENGUT .....                                   | 8  |
| 3.      | METHODIK .....                                       | 10 |
| 3.1.    | Nifedipin- bzw. ISDN-Infusion .....                  | 10 |
| 3.2.    | Begleittherapie .....                                | 10 |
| 3.3.    | Hämodynamische Messungen .....                       | 10 |
| 3.4.    | Serologische Untersuchungen .....                    | 12 |
| 3.5.    | Statistik .....                                      | 13 |
| 4.      | ERGEBNISSE .....                                     | 14 |
| 4.1.    | Nifedipin-Serumspiegel .....                         | 14 |
| 4.2.    | Verträglichkeit und Nebenwirkungen .....             | 16 |
| 4.3.    | Häodynamik .....                                     | 17 |
| 4.3.1.  | Herzfrequenz .....                                   | 19 |
| 4.3.2.  | Systolischer arterieller Druck .....                 | 21 |
| 4.3.3.  | Diastolischer arterieller Druck .....                | 23 |
| 4.3.4.  | Systolischer Pulmonalarteriendruck .....             | 25 |
| 4.3.5.  | Diastolischer Pulmonalarteriendruck .....            | 27 |
| 4.3.6.  | Pulmonalkapillarverschußdruck .....                  | 29 |
| 4.3.7.  | Herzzeitvolumen .....                                | 31 |
| 4.3.8.  | Herzindex .....                                      | 33 |
| 4.3.9.  | Schlagvolumenindex .....                             | 35 |
| 4.3.10. | Systemischer Gefäßwiderstand .....                   | 37 |
| 4.3.11. | Pulmonaler Gefäßwiderstand .....                     | 39 |
| 4.4.    | Enzymatische Untersuchungen .....                    | 40 |
| 4.4.1.  | Aktivitätsverlauf der Serum-Kreatinkinase (CK) ..... | 40 |
| 4.4.2.  | Aktivitätsverlauf des Isoenzym CK-MB .....           | 41 |
| 4.5.    | Frühmortalität und klinische Komplikationen .....    | 42 |

|      |                                                                                 |    |
|------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.   | DISKUSSION .....                                                                | 43 |
| 5.1. | Pharmakokinetische Eigenschaften des Nifedipins .....                           | 43 |
| 5.2. | Nifedipin-Serumspiegel .....                                                    | 44 |
| 5.3. | Hämodynamik .....                                                               | 46 |
| 5.4. | Einfluß des Nifedipins auf den koronaren Blutfluß<br>und die Infarktgröße ..... | 48 |
| 5.5. | Komplikationen und Nebenwirkungen .....                                         | 49 |
| 5.6. | Frühmortalität .....                                                            | 50 |
| 6.   | ZUSAMMENFASSUNG .....                                                           | 54 |
| 7.   | ÜBERSICHTSTABELLEN .....                                                        | 55 |
| 7.1. | Patientengut und Risikofaktoren .....                                           | 55 |
| 7.2. | Hämodynamik .....                                                               | 56 |
| 7.3. | CK- und CK-MB-Aktivitäten .....                                                 | 58 |
| 7.4. | Klinische Komplikationen .....                                                  | 59 |
| 7.5. | Zusatztherapie .....                                                            | 60 |
| 8.   | LITERATURVERZEICHNIS .....                                                      | 61 |
|      | DANKSAGUNGEN .....                                                              | 69 |
|      | LEBENS LAUF .....                                                               | 70 |

## 1. EINLEITUNG

Für die Therapie des akuten Myokardinfarktes stehen gegenwärtig neben der Thrombolyse mit Streptokinase oder Urokinase und der perkutanen transluminalen Koronardilatation (PTCA) drei Substanzgruppen zur Verfügung: Die  $\beta$ -Rezeptorenblocker, die Nitrats und die Kalziumantagonisten.

Alle genannten Substanzen führen, wenn auch auf verschiedenen Wegen, zur Herabsetzung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Während die Nitrats ihre Wirkung über die Verringerung der enddiastolischen linksventrikulären Wandspannung und des linksventrikulären Füllungsdrucks (preload) entfalten, basiert die Wirkung der  $\beta$ -Rezeptorenblocker auf einer Abschwächung der stimulierenden Wirkung von Katecholaminen.

Bei den Kalziumantagonisten, deren Wirkungsprinzip wegweisend von Fleckenstein (10, 11, 12) erforscht wurde, handelt es sich um eine heterogene Substanzklasse, bei deren Vertretern die typische Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, das Myokard und das Reizleitungssystem des Herzens jeweils unterschiedlich ausgeprägt ist.

Die heute wichtigsten Kalziumantagonisten sind das Verapamil, eine Substanz mit ausgeprägter elektrophysiologischer Wirkung, das Nifedipin mit vorwiegender Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur sowie das Diltiazem, das in etwa eine Mittelstellung zwischen den erstgenannten Substanzen einnimmt (22).

Entsprechend unterschiedlich sind auch die Indikationen für den Einsatz der einzelnen Kalziumantagonisten:

Während das Verapamil wegen seiner negativ chronotropen und negativ dromotropen Wirkung das Mittel der Wahl bei tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen darstellt (47, 50), ist das Nife-

dipin aufgrund der ausgeprägten peripher-vaskulären Wirkung besonders für die Therapie der koronaren Herzkrankheit und der Hypertonie geeignet. Dabei kommt der allen Kalziumantagonisten gemeinsame Wirkungsmechanismus in folgender Weise zum Tragen:

Durch Hemmung des Kalziumioneneinstroms in die Myokardzelle kommt es zu einer positiven Beeinflussung des Energiestoffwechsels im Sinne einer Reduktion des ATP-Verbrauchs sowie zu einer Protektion der ATP produzierenden Mitochondrien (7, 39). Über die Senkung des peripheren Widerstandes führt Nifedipin zu einer deutlichen Verringerung der Nachlast (afterload) und damit der Herzarbeit bei gleichzeitiger Steigerung des Herzzeitvolumens (31). Schließlich erhöht Nifedipin das myokardiale Sauerstoffangebot durch eine Dilatation der epikardialen Koronargefäße (22, 25, 30, 34). Die zuletzt genannte Eigenschaft ist insofern von besonderer Bedeutung, als Koronarspasmen nicht nur für die Entstehung der instabilen Angina pectoris verantwortlich gemacht werden (10, 24), sondern auch als Komponente in der Pathogenese des Myokardinfarktes diskutiert werden (20, 33).

In den letzten Jahren wurden weltweit Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit und die Anwendbarkeit von Nifedipin bei Myokardischämie untersucht wurde.

Im Tierexperiment ließen sich die erwarteten Wirkungen von Nifedipin verifizieren: Weintraub (55) sah nach Nifedipingabe eine verbesserte Funktion des Herzmuskels unter Ischämie, Henry (21) beschrieb eine Steigerung der Durchblutung ischämischer Areale. Clark (7) konnte mit seinen Experimenten nachweisen, daß durch die Ligatur des Ramus interventrikularis anterior der A. coronaria sinistra weniger Gewebe zerstört wird, wenn gleichzeitig mit dem Beginn der Ischämie Nifedipin appliziert wurde. Von Neumann (40) wurde festgestellt, daß Nifedipin wesentlich zur Verbesserung der myokardialen Mikrozirkulation beiträgt, was einen Anstieg der Sauerstoffkonzentration im Herzmuskel zur Folge hat.

Bereits im Stadium des Tierexperiments machte Welman (56) die Beobachtung, daß der Erfolg einer Nifedipintherapie stark von der Höhe der verwendeten Dosis abhängt.

Während die Gabe von 0,001 mg/kg KG zu einer Verkleinerung des Infarktareals führte, hatte eine Nifedipindosis von 0,013 mg/kg KG die entgegengesetzte Wirkung: Das Infarktareal vergrößerte sich, begleitet von einem deutlichen Blutdruckabfall und einem Anstieg der Herzfrequenz.

Klinische Untersuchungen bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris erbrachten hoffnungsvolle Resultate auch beim Menschen (2, 26, 37, 43, 57): Die orale bzw. sublinguale Gabe von Nifedipin führte zur Herabsetzung des peripheren Widerstandes bei gleichzeitiger Steigerung des Herzeitvolumens sowie verbesserter linksventrikulärer Entleerung. Ebenso war eine Abnahme der Häufigkeit der Angina pectoris-Anfälle zu verzeichnen.

Über die Anwendung von Nifedipin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt liegen bislang nur wenige Studien vor (1, 5, 9, 18, 28, 36, 42, 46). Übereinstimmend fanden die Untersucher eine mit der Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes einhergehende Steigerung des Herzzeitvolumens. Von besonderer Bedeutung für den Therapieerfolg ist das Verhalten des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz (5, 46): Kommt es im Rahmen der Nachlastsenkung zu einem abrupten Abfall des arteriellen Blutdrucks, führt eine reflektorische Aktivierung des Sympathikus zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des kardialen Sauerstoffverbrauchs. Außerdem entsteht dabei die Gefahr der Verringerung des koronaren Perfusionsdrucks, was eine zusätzliche Abnahme des Sauerstoffangebots zur Folge hat (5, 25, 34). Diese Effekte treten laut Gordon (18) besonders dann auf, wenn es unter der Nifedipintherapie zu einem überschießenden Absinken des linksventrikulären Füllungsdrucks kommt. Die Folge davon ist eine Vergrößerung des ohnehin schon bestehenden Mißverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Bedarf.

Da diese unerwünschten Wirkungen nach Selwyn (51) und Welman (56) von der Höhe der verwendeten Nifedipindosis abhängen, bietet sich als Lösung für dieses Problem eine individuell dosierte Nifedipinzufuhr an, bei der abrupte Änderungen der Nifedipin-Serumkonzentration vermieden werden. Dazu eignet sich eine niedrigdosierte Dauerinfusion, die eine genaue und individuelle Einstellung des gewünschten Serumspiegels erlaubt. Bisher wurde Nifedipin oral bzw. sublingual in Einzeldosen von 10 oder 20 mg appliziert. Über die intravenöse und intrakoronare Bolus-Injektion von Nifedipin gibt es bislang nur wenige Untersuchungen: Schanzenbächer (49), Serruys (53) und Kaltenbach (29) prüften die Wirkung einer Bolus-Injektion von 1 mg Nifedipin bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, Herbst (23) untersuchte Infarktpatienten, die das Medikament in einer Dosis von 0,02 mg/kg KG intravenös erhalten hatten. Schließlich verabreichte Angelino (1) 15 Patienten mit frischem Myokardinfarkt 0,015 mg/kg KG Nifedipin als Bolus und anschließend alle sechs Stunden weitere 0,005 mg/kg KG ebenfalls als Bolus-Injektion. Neben einer guten antianginösen Wirkung (29) fanden alle Untersucher ein initiales Absinken des Blutdrucks bei leicht erhöhter (49) oder konstanter (23) Herzfrequenz.

Eine Untersuchung über die Wirkung einer intravenösen Dauerinfusion von Nifedipin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist uns nicht bekannt.

Eine besondere Bedeutung kommt dem Interventionszeitpunkt zu. Wenn bereits eine irreversible Schädigung des Myokards vorliegt, kann von einer Nifedipintherapie keine protektive Wirkung mehr erwartet werden. Als optimaler Zeitpunkt für den Therapiebeginn wurden von Hugenholz (27) die ersten drei Stunden nach Beginn der Schmerzsymptomatik angegeben. Im Rahmen der bisherigen Studien wurde die Nifedipintherapie von Angelino (1), Roberts (46) und Müller (36) innerhalb von neun Stunden nach Schmerzbeginn eingeleitet, von den übrigen Untersuchern noch später.

Da außerdem die bisherigen Untersuchungen die hämodynamischen Wirkungen lediglich über einen Zeitraum von Minuten oder wenigen Stunden nach Gabe des Medikaments beschreiben, fehlen wichtige Informationen über die längerfristigen Wirkungen einer frühzeitig eingeleiteten Infusionstherapie mit Nifedipin.

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie untersuchten wir die Wirkung einer Nifedipin-Dauerinfusion über 72 Stunden bei 27 Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder Präinfarktangina im Vergleich zur Dauerinfusion von Isosorbiddinitrat (ISDN). Wir entschieden uns bewußt gegen eine Placebo-kontrollierte Studie, um einen direkten Vergleich zu der von vielen Zentren verwendeten Standardtherapie mit Nitraten herzustellen.

Im Rahmen der Studie bearbeiteten wir folgende Fragen:

1. Wie verhalten sich die Serumspiegel von Nifedipin bei einer Dauerinfusion im Vergleich zur oralen Therapie?
2. Wie wird eine Dauerinfusion von Nifedipin über 72 Stunden von Infarktpatienten toleriert?
3. Wie sind die hämodynamischen Auswirkungen einer 72stündigen Infusion von Nifedipin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder Präinfarktangina?
4. Gibt es eine Beeinflussung des Aktivitätsverlaufs der Kreatinkinase (CK) und des Isoenzym CK-MB, die auf eine Verkleinerung der Infarktgröße schließen läßt?
5. Hat diese Therapieform einen Einfluß auf die Häufigkeit von klinischen Komplikationen sowie auf die Frühmortalität?

## 2. PATIENTENGUT

27 mit der Diagnose "akuter Myokardinfarkt" eingelieferte Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Zuvor wurden sie über die Ziele der Studie aufgeklärt, und sie erteilten die Erlaubnis zur Durchführung der Untersuchungen. Der Beginn der Schmerzsymptomatik lag bei allen Patienten weniger als acht Stunden zurück.

In die Nifedipingruppe ( $n = 15$ ) kamen 13 Männer und zwei Frauen (mittleres Lebensalter  $61 \pm 9,7$  J.; 45-79 J.), darunter acht mit einem Vorderwandinfarkt und sieben mit einem Hinterwandinfarkt.

Der ISDN-Gruppe ( $n = 12$ ) wurden zehn Männer und zwei Frauen zugeteilt (mittleres Lebensalter  $55 \pm 7,9$  J.; 42-68 J.), davon vier mit Vorderwandinfarkt, fünf mit Hinterwandinfarkt und drei mit Präinfarktangina.

Um einen Reinfarkt handelte es sich bei einem Patienten aus der Nifedipingruppe und bei zwei Patienten aus der Kontrollgruppe.

Das mittlere Zeitintervall zwischen dem Auftreten der ersten Schmerzsymptome und dem Infusionsbeginn war mit 6,5 Stunden für die Nifedipingruppe und mit 7 Stunden für die Kontrollgruppe vergleichbar lang.

Als Eingangskriterien galten der typische, über 15 Minuten anhaltende Infarktschmerz, charakteristische EKG-Veränderungen und ein Anstieg der Serum-Kreatinkinase-Aktivität (CK) über  $50 \text{ U l}^{-1}$ .

Patienten mit den Zeichen des Rückwärts- oder Vorwärtsversagens (Lungenödem,  $\text{RR}_{\text{syst.}} < 100 \text{ mmHg}$ ) wurden in die Studie nicht aufgenommen, ebenso wie solche, die innerhalb der letzten vier Wochen bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Weitere Ausschlusskri-

terien waren der Zustand nach Reanimation, ein AV-Block I. oder II. Grades und Zustand nach Kammerflimmern.

Diese Selektion der zu untersuchenden Patienten erschien uns in Anbetracht der bislang fehlenden Erfahrungen mit der beabsichtigten Therapieform notwendig.

Die Tabelle 7.1 bietet eine Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung, die Infarktlokalisierung sowie über die anamnestisch ermittelten Risikofaktoren.

### 3. METHODIK

#### 3.1. Nifedipin- bzw. ISDN-Infusion

Die Nifedipinapplikation wurde mit einer intravenösen Bolus-Injektion von 0,5 mg Nifedipin über drei Minuten eingeleitet. Danach wurde den Patienten mit Hilfe eines Perfusors (Braun<sup>R</sup>) Nifedipin in einer Dosis von 1 mg/h über 72 Stunden infundiert.

Alle Nifedipininfusionen erfolgten mit Hilfe spezieller Perfusorspritzen und Überleitungssysteme, die eine Belichtung der lichtinstabilen Substanz verhinderten.

Nach Beendigung der 72stündigen Infusion wurden die Patienten auf 4 x 10 mg Nifedipin p.o./die umgestellt.

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine ISDN-Dauerinfusion über 72 Stunden, deren Dosis je nach Kreislauftsituation ( $RR_{\text{sys.}} > 100 \text{ mmHg}$ ;  $PWP > 8 \text{ mmHg}$ ) zwischen 1 und 4 mg/h lag.

#### 3.2. Begleittherapie

Die Patienten wurden mit Diazepam (bzw. Haloperidol, s.u.) sediert und mit Heparin antikoaguliert. Bei Bedarf wurden ferner Analgetika (Acetylsalizylsäure, Oxycodon), Antiarrhythmika (Ajmalin, Lidocain), Diuretika (Furosemid), Herzglykoside (Digoxin), Katecholamine (Dopamin) und Atropin verabreicht.

#### 3.3. Hämodynamische Messungen

Bei allen Patienten wurde ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter über eine Brachialvene oder über die Vena subclavia sin. in eine Arteria pulmonalis platziert. Gemessen wurden der systolische, dia-

stolische und der mittlere Pulmonalarteriendruck (SPAP, DPAP,  $\overline{PAP}$ ), der Pulmonalkapillarverschußdruck ( $\overline{PWP}$ ) sowie der rechtsatriale Druck (RAP). Der arterielle Blutdruck wurde unblutig nach Riva-Rocci bestimmt (SAP, DAP). Die Berechnung des Herzzeitvolumens (CO) erfolgte nach der Thermodilutionsmethode (13) mit Hilfe eines Siemens-HZV-Computers (Sirecust 404) unter gleichzeitiger Messung der Injektattemperatur über einen Termofühler im Injektionskanal aus jeweils mindestens drei Kälteinjektionen (10 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung). Die Herzfrequenz (HR) wurde über das fortlaufend registrierte EKG ermittelt, ebenso wie eventuell auftretende Herzrhythmusstörungen.

Die Berechnung der abgeleiteten hämodynamischen Größen erfolgte nach folgenden Formeln:

$$CI = CO / \text{Körperoberfläche} \text{ (l x min}^{-1} \text{ x m}^{-2}\text{)}$$

$$SI = CI / HR \text{ (ml x m}^{-2}\text{)}$$

$$\overline{AP} = DAP + ((SAP - DAP) / 3) \text{ (mmHg)}$$

$$PAP = DPAP + ((SPAP - DPAP) / 3) \text{ (mmHg)}$$

$$SVR = 80 \times (\overline{AP} - RAP) / CO \text{ (dyn x s x cm}^{-5}\text{)}$$

$$PVR = 80 \times (\overline{PAP} - RAP) / CO \text{ (dyn x s x cm}^{-5}\text{)}$$

Unser Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 72 Stunden gerechnet ab Infusionsbeginn. Die Messungen erfolgten jeweils unmittelbar vor Therapiebeginn (Nullwert), in den ersten acht Stunden zweistündlich und danach jeweils 12, 18, 24, 32, 40, 48, 56, 64 und 72 Stunden nach Bestimmung des Nullwerts.

### 3.4. Serologische und enzymatische Bestimmungen

Zu den obengenannten Zeitpunkten wurde den Patienten Venenblut entnommen, aus dem die Aktivität der Kreatinkinase (CK) bestimmt wurde. Wenn diese über 200 U/l lag, wurde zusätzlich die Aktivität des spezifischeren Isoenzym CK-MB ermittelt. Die Bestimmung erfolgte mit dem Immuninhibitionstest (Fa. Merck, Darmstadt).

Vor Therapiebeginn sowie jeweils 12, 24, 48 und 72 Stunden danach wurden zusätzlich die Aktivitäten der Enzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Lactat-Dehydrogenase (LDH) und Alkalische Phosphatase (AP) bestimmt, ebenso wie die Erythrocyten-, Leukocyten- und die Thrombocytenzahl, das Hämoglobin (Hb) sowie der Hämatokrit (Hk).

Zu diesen Zeitpunkten wurde außerdem ein EKG mit den üblichen Extremitäten- und Brustwandableitungen aufgezeichnet.

Für die Ermittlung der Nifedipin-Serumspiegel wurde den Patienten neben einem Leerwert vor Therapiebeginn in den ersten 24 Stunden zweistündlich, danach bis zum Ablauf von 72 Stunden vierstündlich Venenblut entnommen.

Die Bestimmung der Nifedipinkonzentration im Serum erfolgte mit Hilfe der Reversed-Phase HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) mit on line Vorsäulenanreicherung von Nifedipin und wurde von Prof. Dr. J. Remien am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der LMU München durchgeführt.

Die betreffenden Patienten wurden mit Hilfe von Neuroleptika (Haloperidol) sediert, da das normalerweise verwendete Diazepam nach Untersuchungen von Prof. Remien bei dem angewandten Bestimmungsverfahren mit Nifedipin zeitgleiche "peaks" aufweist und somit das Ergebnis verfälscht.

### 3.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte beim Vergleich der beiden Patientengruppen mit der "4-Felder-Tafel".

Für die Verlaufsbeobachtung eines Parameters innerhalb einer Gruppe wurde der "ungepaarte t-Test" nach Student verwendet.

#### 4. ERGEBNISSE

##### 4.1. Nifedipin-Serumspiegel

Nach der Injektion von 0,5 mg Nifedipin innerhalb von drei Minuten und anschließender Dauerinfusion von 1 mg pro Stunde stieg die Nifedipin-Serumkonzentration zunächst rasch an und erreichte vier Stunden nach Therapiebeginn den Wert von  $13,5 \pm 1,8 \text{ ng ml}^{-1}$ . Danach begann sich bereits ein "steady state" einzustellen: 12 Stunden nach Therapiebeginn lag der Serumspiegel bei  $18,0 \pm 4,7 \text{ ng ml}^{-1}$  und zeigte bis zum Ende der Infusionstherapie nach 72 Stunden nur noch einen Anstieg auf  $24,8 \pm 5 \text{ ng ml}^{-1}$ .

Bei keinem der untersuchten Patienten fanden sich Anzeichen für eine Kumulation.

(Siehe Abb. 1 und Abb. 1 a)

Abbildung 1

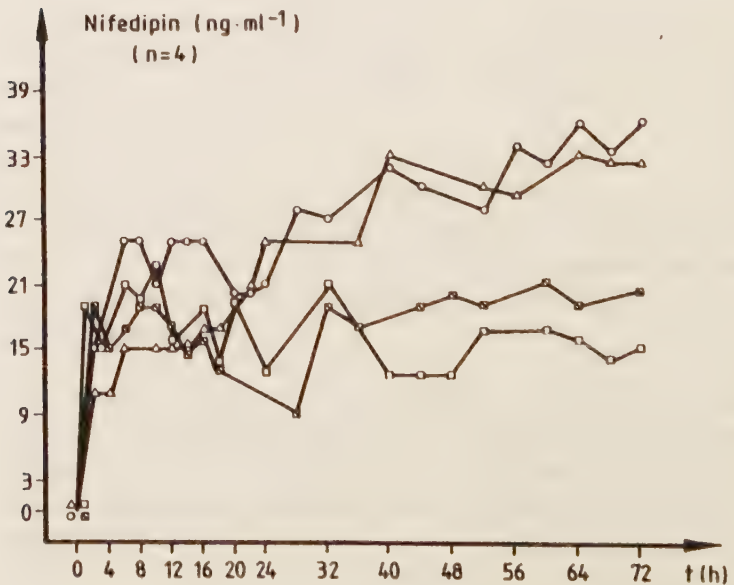
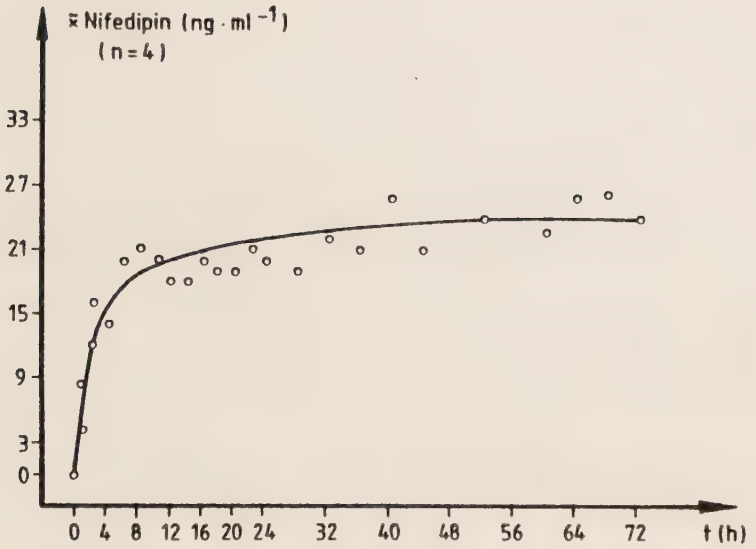


Abbildung 1 a



#### 4.2. Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Die Nifedipin- und ISDN-Infusionen wurden von unseren Patienten gut toleriert, so daß die Therapie in keinem Fall vor Ablauf von 72 Stunden abgebrochen werden mußte. Außer einem Patienten aus der Nifedipingruppe und zwei Patienten aus der Kontrollgruppe, die über Kopfschmerzen klagten, konnten wir keine Hinweise auf etwaige Unverträglichkeiten finden. Auch die bei der oralen Therapie gefürchtete Reflextachykardie trat im Rahmen unserer Studie nicht auf. Die von uns durchgeführten enzymatischen Untersuchungen und Blutbildkontrollen ergaben ebenfalls keinen Hinweis auf Nebenwirkungen.

#### 4.3. Hämodynamik

Eine Übersicht über die Ergebnisse der hämodynamischen Messungen mit den dazugehörigen Standardabweichungen, prozentualen Veränderungen und Signifikanzen bietet die Tabelle 7.2.

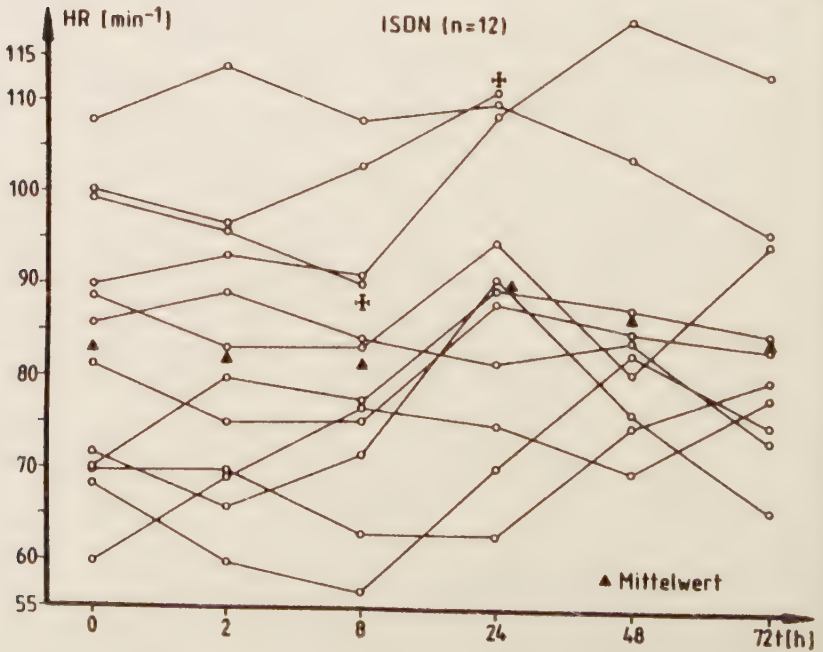
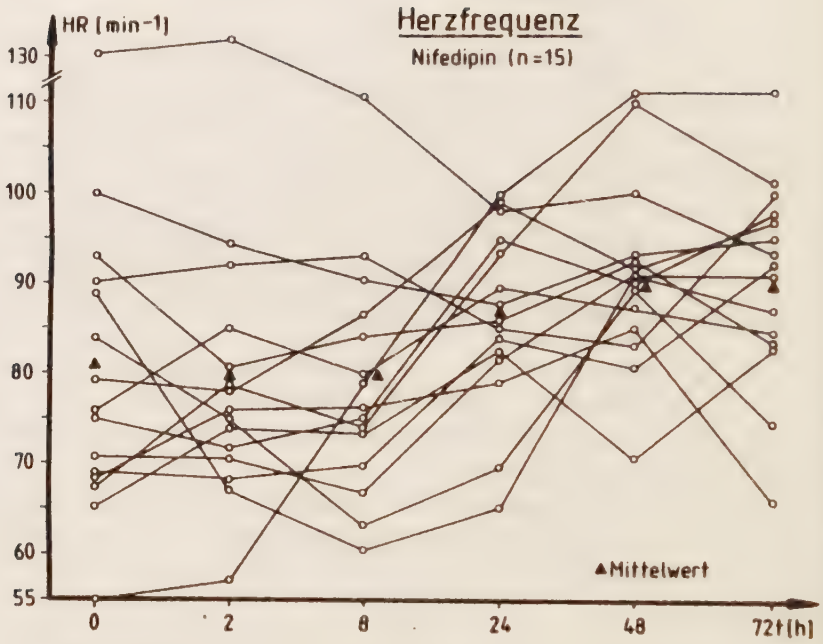
Anmerkungen:

Wegen Dislokation des Pulmonalkatheters konnten bei einem Patienten aus der Nifedipingruppe die hämodynamischen Meßwerte nicht komplett über den gesamten Zeitraum von 72 Stunden ermittelt werden. Die Verlaufskurven dieses Patienten sind in den entsprechenden Abbildungen gekennzeichnet (>>).

Da sich bei drei Patienten der Pulmonalkapillarverschlußdruck wegen der Lage des Pulmonalkatheters nicht ermitteln ließ, wurde wegen der ausreichenden Korrelation der diastolische Pulmonalarterien-  
druck eingesetzt.

Die Verlaufskurven der Patienten, die während des Beobachtungszeitraums von 72 Stunden verstarben, sind in den Abbildungen gekennzeichnet (+).

Abbildung 2



#### 4.3.1. Herzfrequenz (HR)

Der Ausgangspunkt der Herzfrequenz lag mit  $81 \pm 19 \text{ min}^{-1}$  für die Nifedipingruppe vergleichbar hoch wie für die ISDN-Gruppe, wo er bei  $83 \pm 15 \text{ min}^{-1}$  lag. (n.s.)

Unter Nifedipin blieb die Herzfrequenz über die ersten acht Stunden praktisch konstant. Bis zur 48. Stunde stieg sie auf  $91 \pm 10 \text{ min}^{-1}$  und blieb auf diesem Niveau bis zum Ablauf von 72 Stunden. (n.s.)

Unter ISDN sah man bis zur 48. Stunde eine ähnliche Entwicklung: Nach einem Gipfel von  $90 \pm 16 \text{ min}^{-1}$  nach 24 Stunden wurde die Herzfrequenz wieder rückläufig und erreichte nach 72 Stunden wieder den Ausgangspunkt. (n.s.)

(Siehe Abb. 2 und Abb. 2 a)

Abbildung 2 a

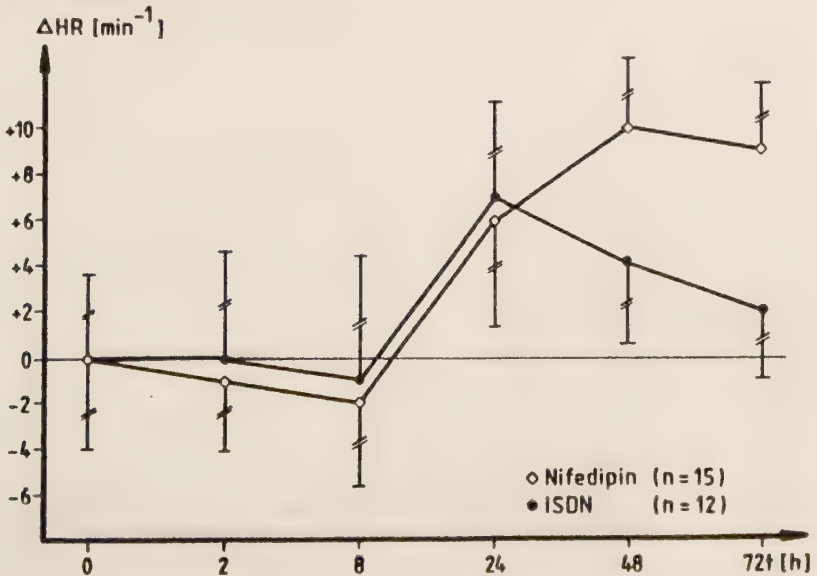
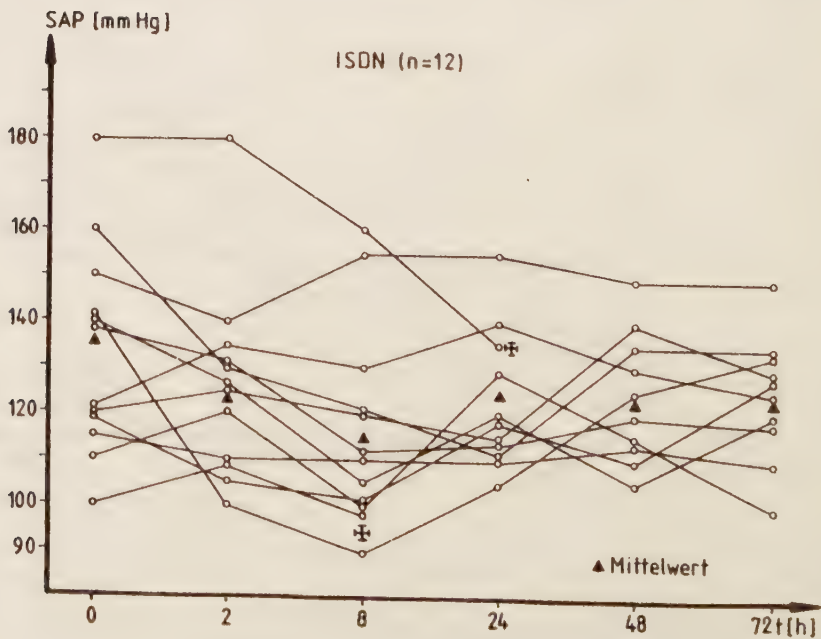
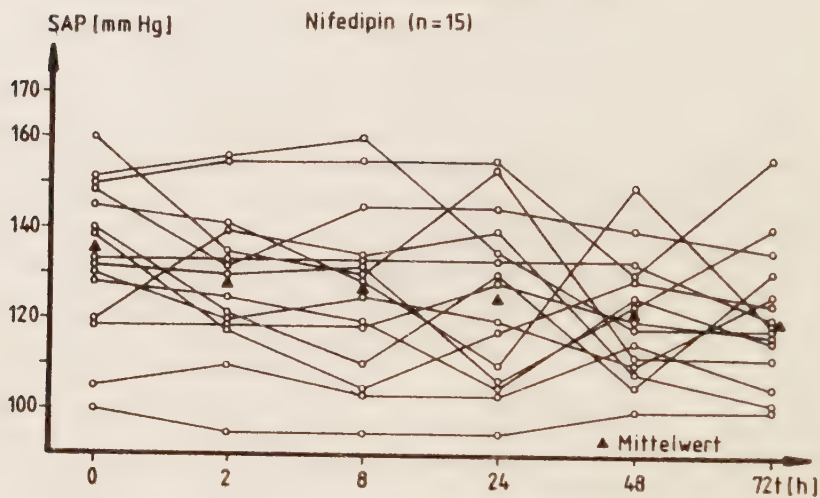


Abbildung 3

# Systolischer arterieller Druck



#### 4.3.2. Systolischer arterieller Druck (SAP)

Die Ausgangswerte des systolischen arteriellen Blutdrucks lagen in der Nifedipin- und in der ISDN-Gruppe vergleichbar hoch ( $133 \pm 17$  vs.  $135 \pm 23$  mmHg). (n.s.)

In der Nifedipin-Gruppe fiel der systolische Blutdruck kontinuierlich über  $128 \pm 16$  mmHg nach zwei Stunden (n.s.) und  $125 \pm 19$  mmHg nach 24 Stunden ( $p < 0,05$ ) auf  $121 \pm 14$  mmHg nach 48 Stunden ( $p < 0,05$ ) ab. Nach 72 Stunden betrug er  $120 \pm 15$  mmHg. ( $p < 0,01$ )

In der ISDN-Gruppe fiel der SAP über  $125 \pm 21$  mmHg nach zwei Stunden (n.s.) auf  $115 \pm 22$  mmHg nach acht Stunden (n.s.) ab. Nach 24 Stunden betrug der Druck wieder  $125 \pm 15$  mmHg (n.s.) und blieb bei diesem Wert bis zur 72. Stunde.

(Siehe Abb. 3 und Abb. 3 a)

Abbildung 3 a

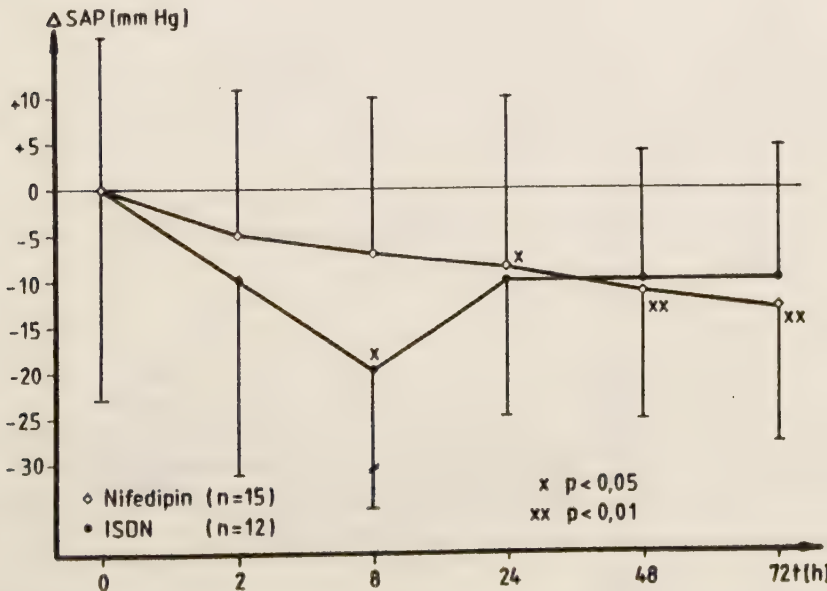
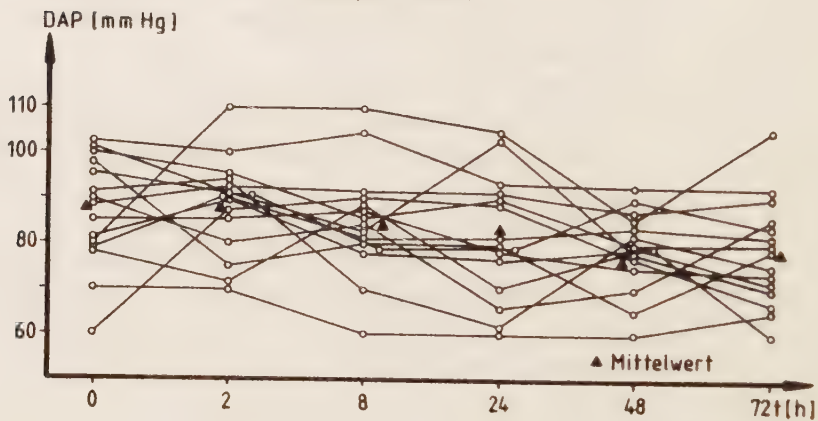


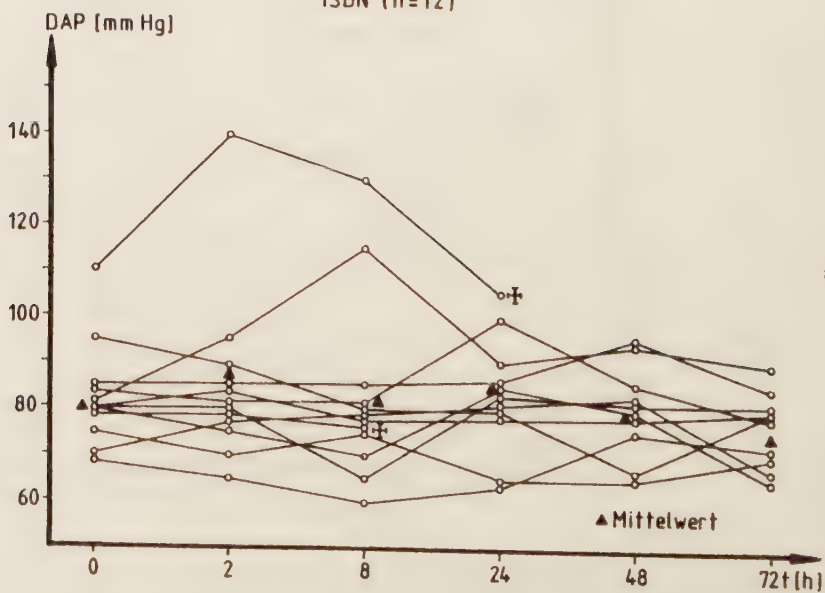
Abbildung 4

# Diastolischer arterieller Druck

Nifedipin (n=15)



ISDN (n=12)



#### 4.3.3. Diastolischer arterieller Druck (DAP)

Mit  $87 \pm 12$  mmHg lag der Ausgangswert für die Nifedipingruppe höher als für die ISDN-Gruppe, wo er  $80 \pm 11$  mmHg betrug. (n.s.)

Unter Nifedipin blieb der DAP bis zur achten Stunde praktisch konstant. Über  $82 \pm 14$  mmHg nach 24 Stunden (n.s.) fiel er nach 48 Stunden auf  $79 \pm 8$  mmHg ( $p < 0,05$ ), ohne sich bis zur 72. Stunde weiter zu verändern.

Unter ISDN schwankte der DAP in den ersten 48 Stunden zwischen  $85 \pm 19$  und  $80 \pm 10$  mmHg. (n.s.) Nach 72 Stunden lag der Druck bei  $75 \pm 9$  mmHg. (n.s.)

(Siehe Abb. 4 und Abb. 4 a)

**Abbildung 4 a**

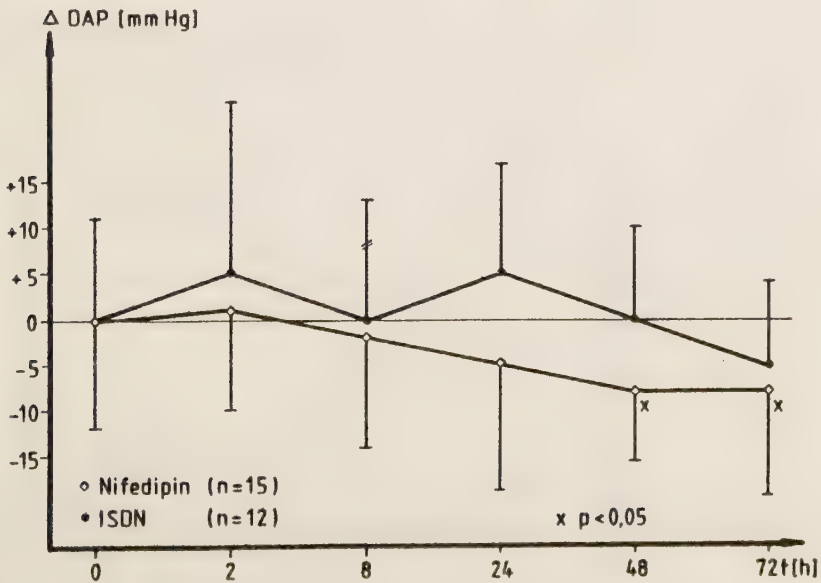
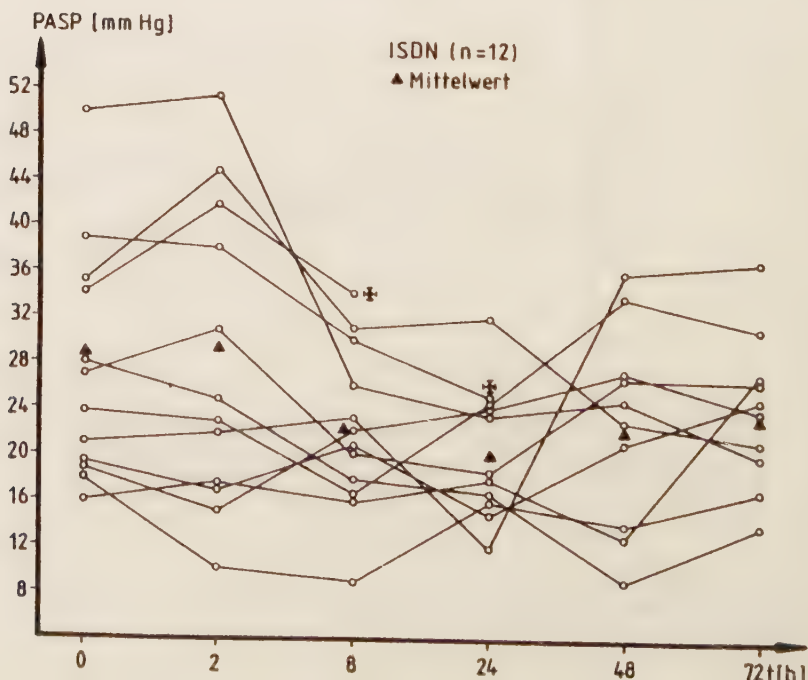
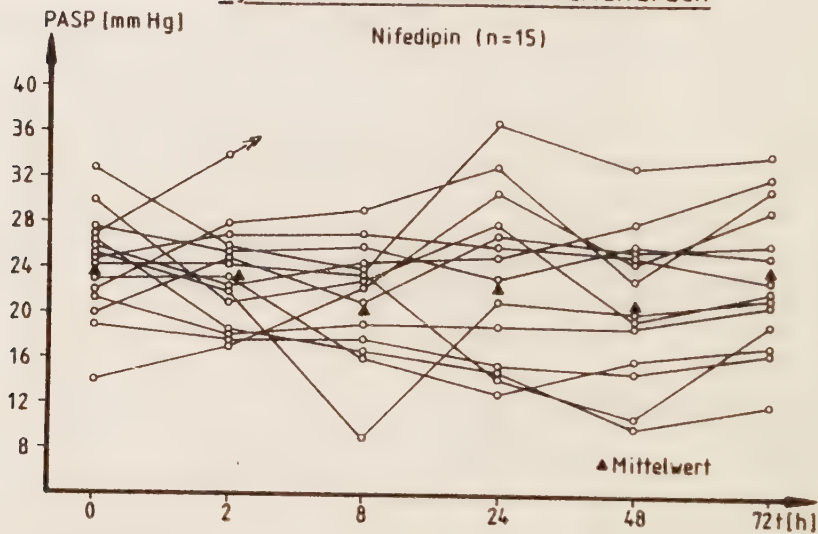


Abbildung 5

### Systolischer Pulmonalarteriendruck



#### 4.3.4. Systolischer Pulmonalarteriendruck (PASP)

Der Ausgangswert lag für die Nifedipingruppe bei  $24 \pm 5$  mmHg und somit etwas niedriger als für die ISDN-Gruppe, wo er  $28 \pm 10$  mmHg betrug. (n.s.)

Zwischen der zweiten und der 48. Stunde schwankte der PASP in der Nifedipingruppe zwischen  $23 \pm 5$  und  $21 \pm 6$  mmHg (n.s.) und erreichte nach 72 Stunden wieder den Ausgangswert.

In der ISDN-Gruppe fiel der PASP über  $22 \pm 7$  mmHg nach acht Stunden ( $p < 0,05$ ) bis auf  $20 \pm 6$  mmHg nach 24 Stunden (n.s.) ab, um bis zur 72. Stunde wieder auf  $24 \pm 7$  mmHg (n.s.) anzusteigen.

(Siehe Abb. 5 und Abb. 5 a)

Abbildung 5 a

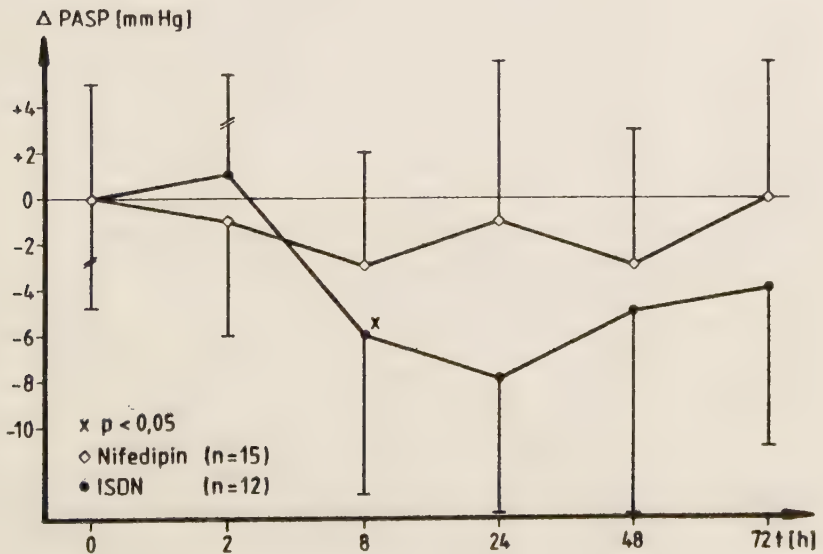
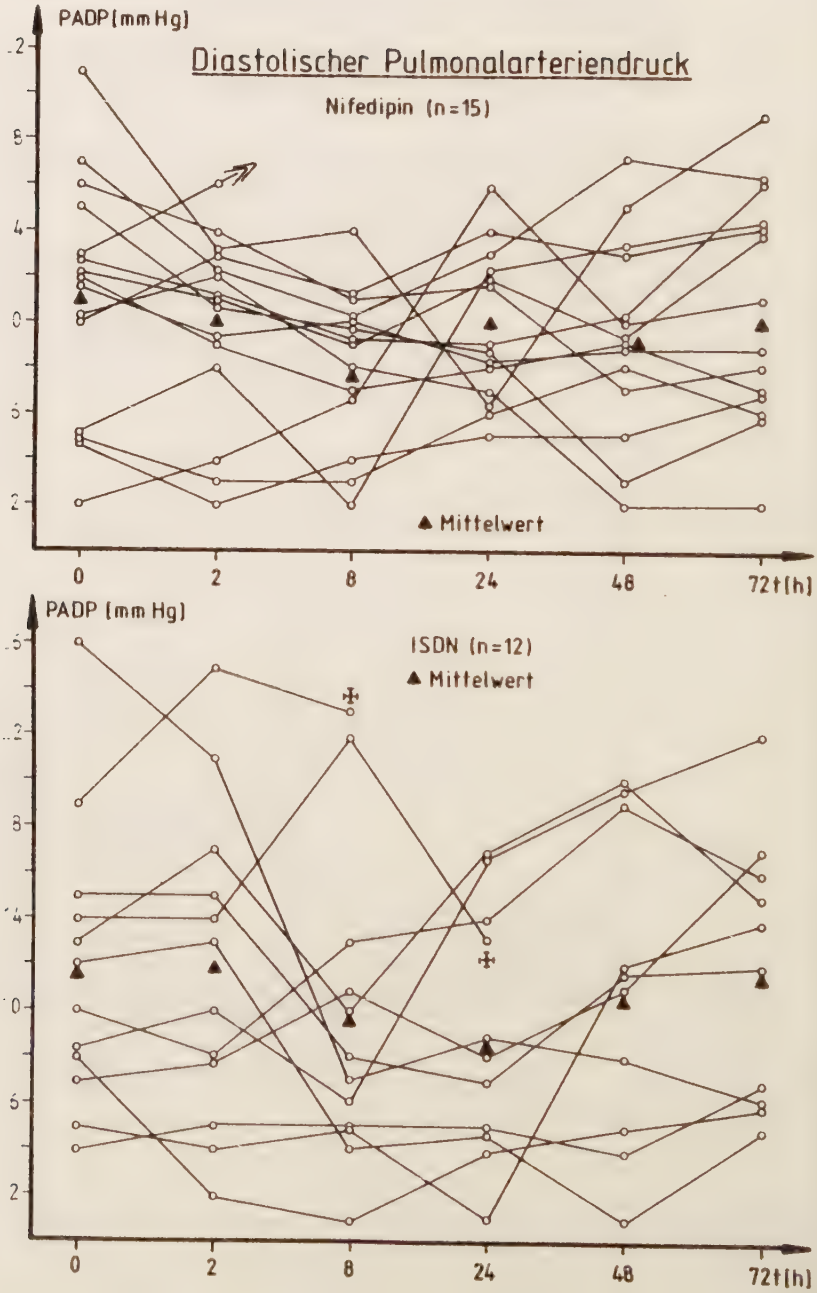


Abbildung 6



#### 4.3.5. Diastolischer Pulmonalarteriendruck (PADP)

Die Ausgangswerte lagen für die Nifedipin- und für die ISDN-Gruppe vergleichbar hoch ( $11 \pm 5$  vs.  $15 \pm 6$  mmHg). (n.s.)

Innerhalb von acht Stunden sank der PADP in der Nifedipingruppe auf  $8 \pm 3$  mmHg ( $p < 0,01$ ) ab. Nach 24 Stunden war ein Wiederanstieg auf  $10 \pm 3$  mmHg (n.s.) zu verzeichnen, ohne weitere Änderungen bis zum Ablauf von 72 Stunden.

Nach zunächst konstantem Verlauf sank der PADP in der ISDN-Gruppe nach 24 Stunden auf  $9 \pm 5$  mmHg (n.s.) ab, um nach 72 Stunden wieder den Ausgangswert von  $12 \pm 6$  mmHg zu erreichen.

(Siehe Abb. 6 und Abb. 6 a)

Abbildung 6 a

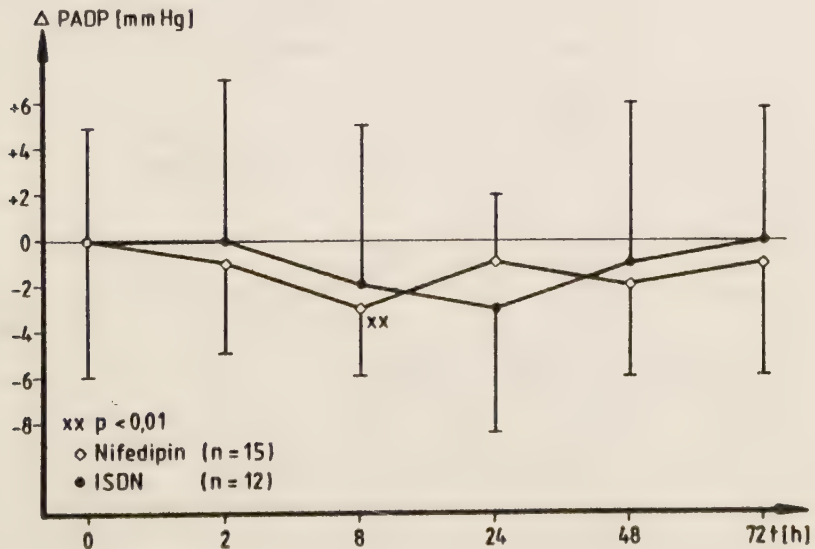
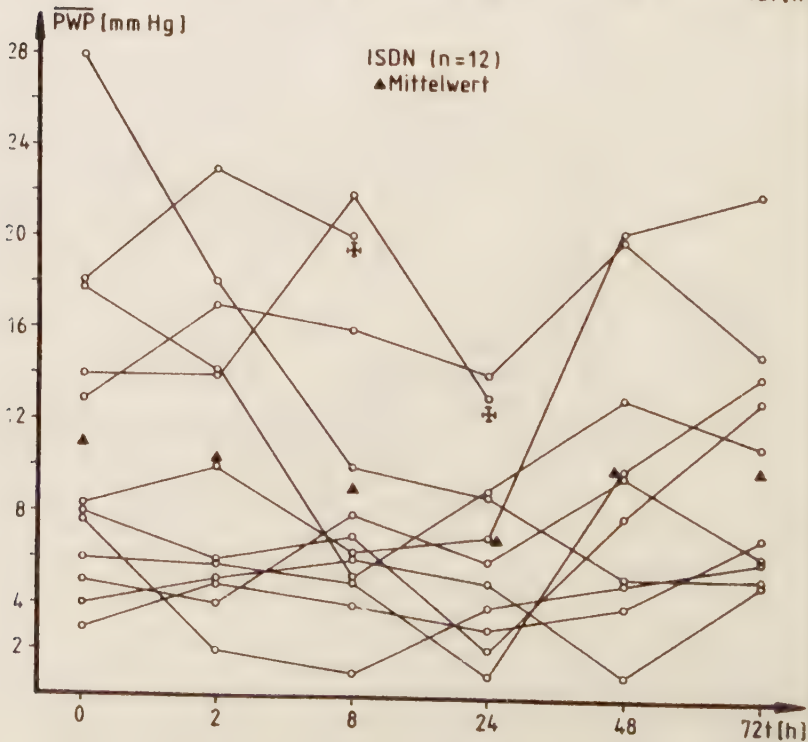
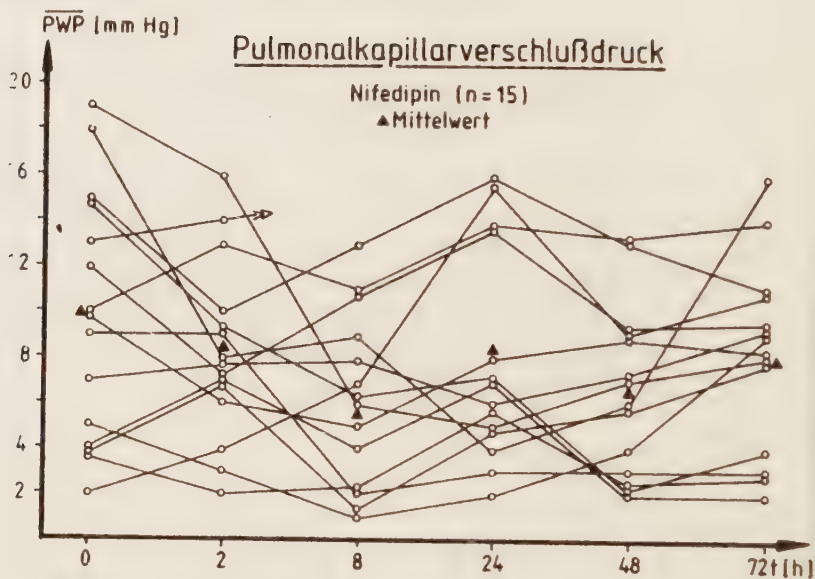


Abbildung 7



#### 4.3.6. Pulmonalkapillarverschußdruck ( $\overline{PWP}$ )

Die Ausgangswerte lagen für die Nifedipin- und die ISDN-Gruppe vergleichbar hoch ( $10 \pm 6$  vs.  $11 \pm 8$  mmHg). (n.s.)

Über 8 4 mmHg nach zwei Stunden (n.s.) fiel der  $\overline{PWP}$  in der Nifedipingruppe bis zur 8. Stunde auf  $6 \pm 4$  mmHg ( $p < 0,05$ ) ab. Bis zum Ablauf von 72 Stunden schwankte der Druck zwischen  $7 \pm 4$  und  $8 \pm 4$  mmHg. (n.s.)

In der ISDN-Gruppe beobachteten wir einen kontinuierlichen Abfall des  $\overline{PWP}$  auf  $7 \pm 4$  mmHg nach 24 Stunden. (n.s.) Nach 48 Stunden lag der Wert bei  $10 \pm 5$  mmHg. (n.s.)

(Siehe Abb. 7 und Abb. 7 a)

Abbildung 7 a

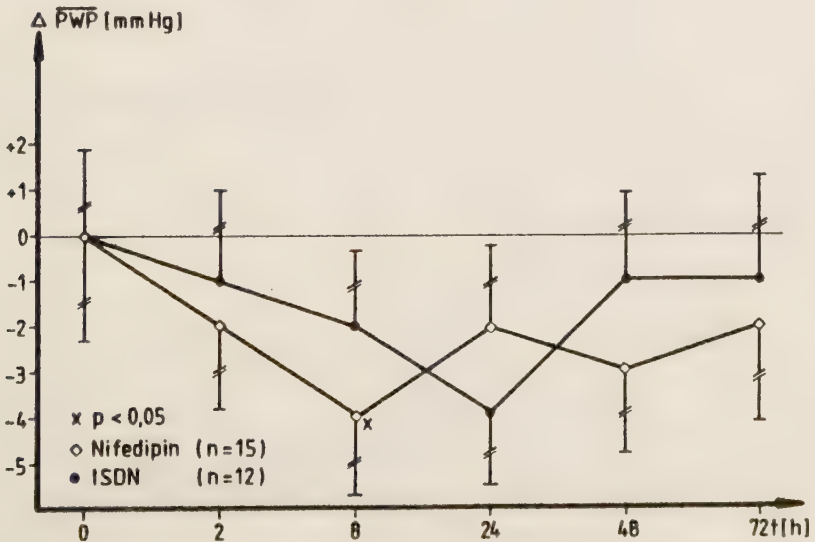
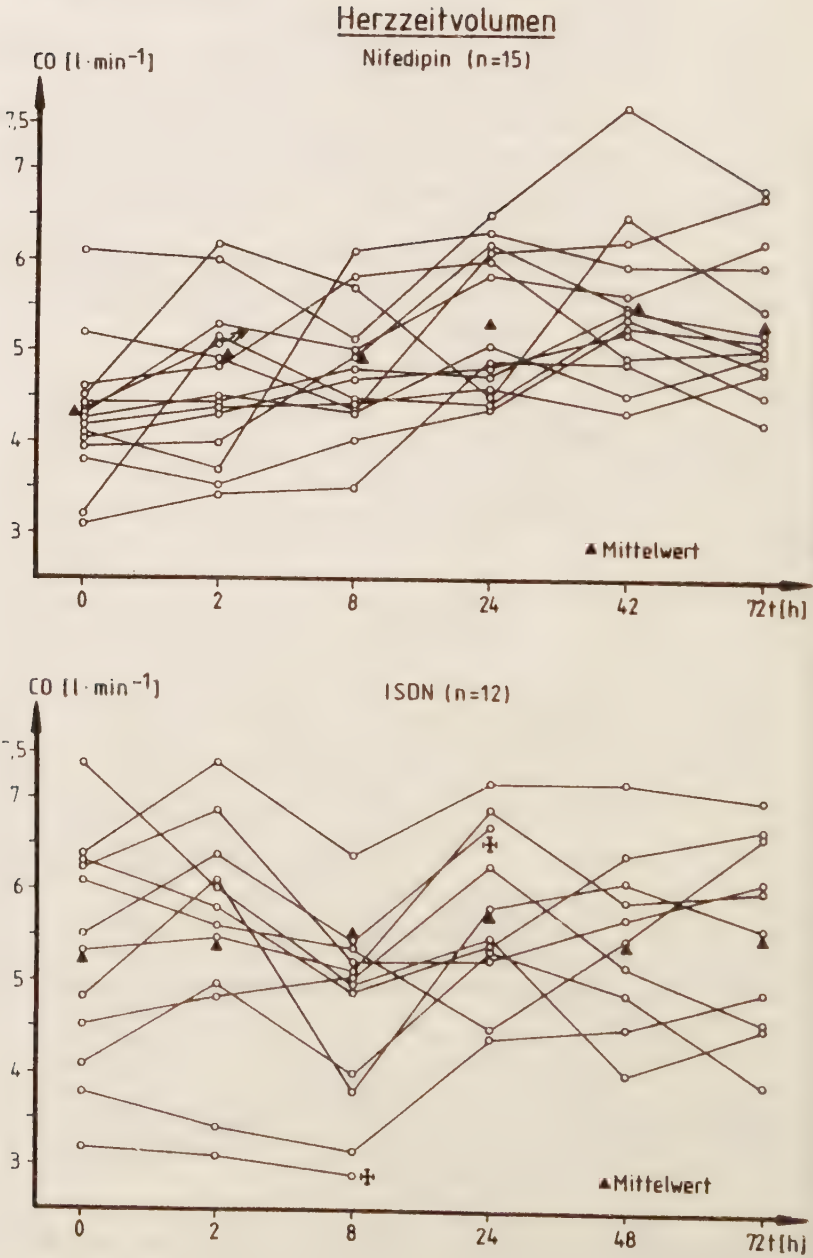


Abbildung 8



#### 4.3.7. Herzzeitvolumen (CO)

Der Ausgangswert der Nifedipingruppe lag deutlich unter dem der ISDN-Gruppe ( $4,3 \pm 1,2$  vs.  $5,3 \pm 1,3$  l min<sup>-1</sup>;  $p < 0,05$ ).

Nach zwei Stunden betrug das Herzzeitvolumen in der Nifedipingruppe  $4,9 \pm 0,9$  l min<sup>-1</sup> (n.s.), blieb bis zur 8. Stunde konstant ( $p < 0,05$ ) und stieg über  $5,3 \pm 0,8$  l min<sup>-1</sup> nach 24 Stunden ( $p < 0,001$ ) auf  $5,5 \pm 0,9$  l min<sup>-1</sup> nach 48 Stunden ( $p < 0,001$ ). Nach 72 Stunden lag der Wert bei  $5,3 \pm 0,8$  l min<sup>-1</sup>. ( $p < 0,001$ )

In der ISDN-Gruppe betrug das Herzzeitvolumen nach zwei Stunden und nach acht Stunden  $5,5 \pm 1,3$  l min<sup>-1</sup>. (n.s.)

Nach 24 Stunden wurde ein Maximum von  $5,8 \pm 1,0$  l min<sup>-1</sup> erreicht. (n.s.) Am Ende der Studie lag der Wert bei  $5,6 \pm 1,2$  l min<sup>-1</sup>. (n.s.) (Siehe Abb. 8 und Abb. 8 a)

Abbildung 8 a

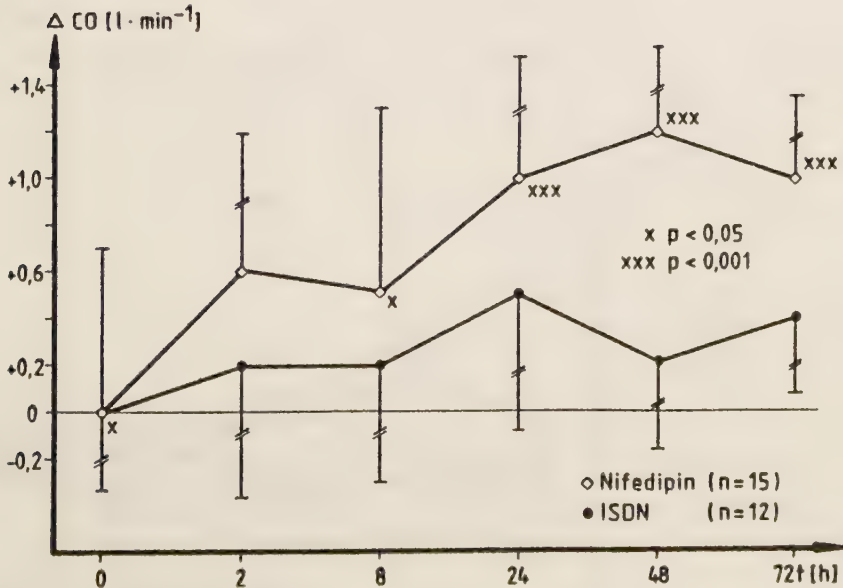
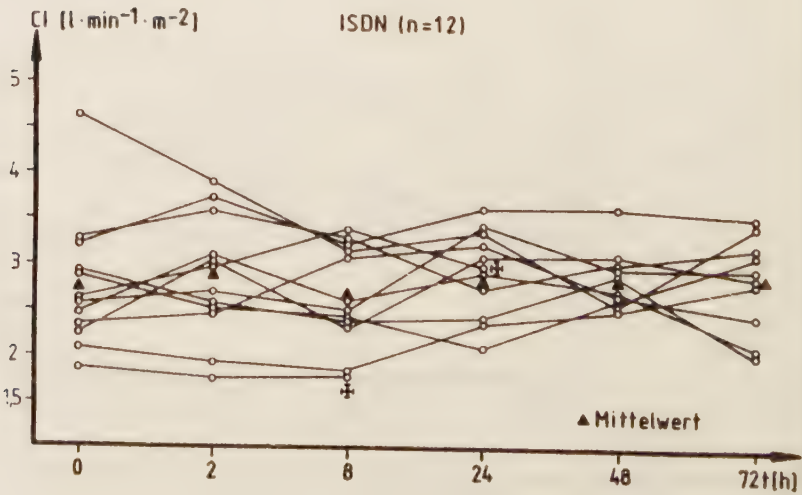
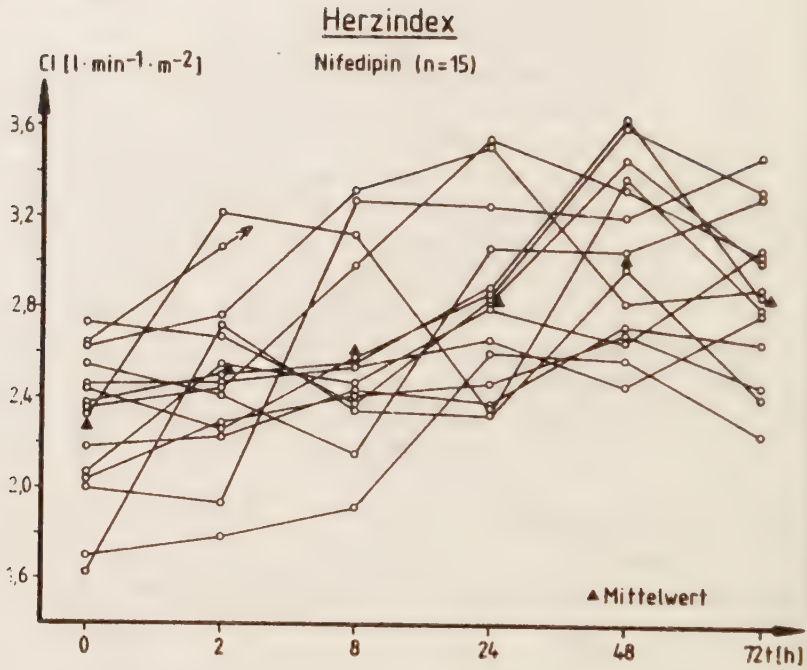


Abbildung 9



#### 4.3.8. Herzindex (CI)

Der Ausgangswert für die Nifedipingruppe lag ebenfalls signifikant unter dem der ISDN-Gruppe ( $2,28 \pm 0,83$  vs.  $2,76 \pm 0,74$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ ). ( $p < 0,05$ )

In der Nifedipingruppe beobachteten wir einen kontinuierlichen Anstieg des CI über  $2,60 \pm 0,42$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$  nach acht Stunden ( $p < 0,05$ ) und  $2,83 \pm 0,37$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$  nach 24 Stunden ( $p < 0,001$ ) auf  $3,02 \pm 0,39$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$  nach 48 Stunden ( $p < 0,001$ ). Nach 72 Stunden lag der Wert bei  $2,85 \pm 0,37$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ . ( $p < 0,01$ )

Nach einem Anstieg auf  $2,86 \pm 0,66$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$  nach zwei Stunden (n.s.) sank der CI der ISDN-Gruppe nach acht Stunden auf  $2,68 \pm 0,58$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ . (n.s.) Der höchste Wert wurde mit  $2,93 \pm 0,49$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$  nach 24 Stunden erreicht. (n.s.) Nach 48 Stunden betrug der CI  $2,85 \pm 0,33$   $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$  (n.s.) und blieb bis zum Ablauf von 72 Stunden konstant. (Siehe Abb. 9 und 9 a)

Abbildung 9 a

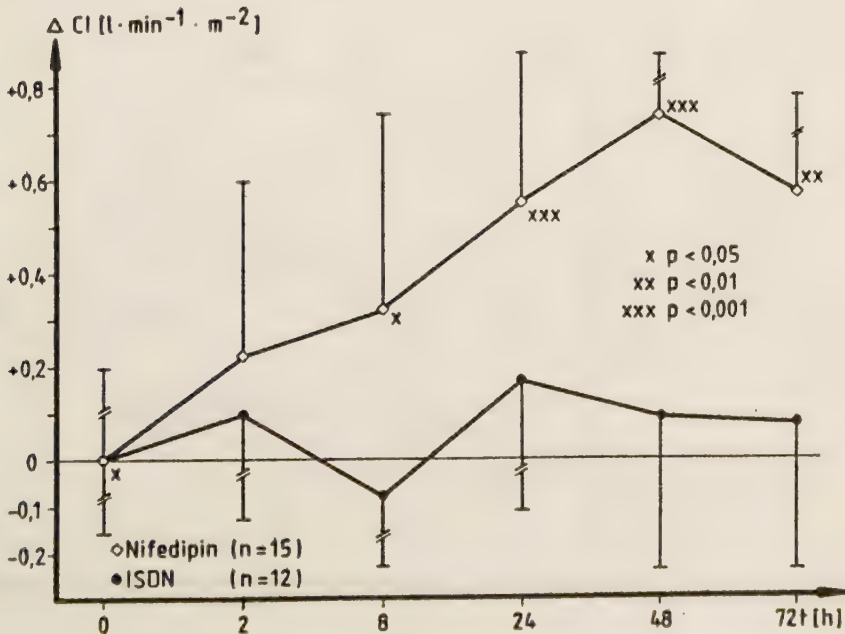
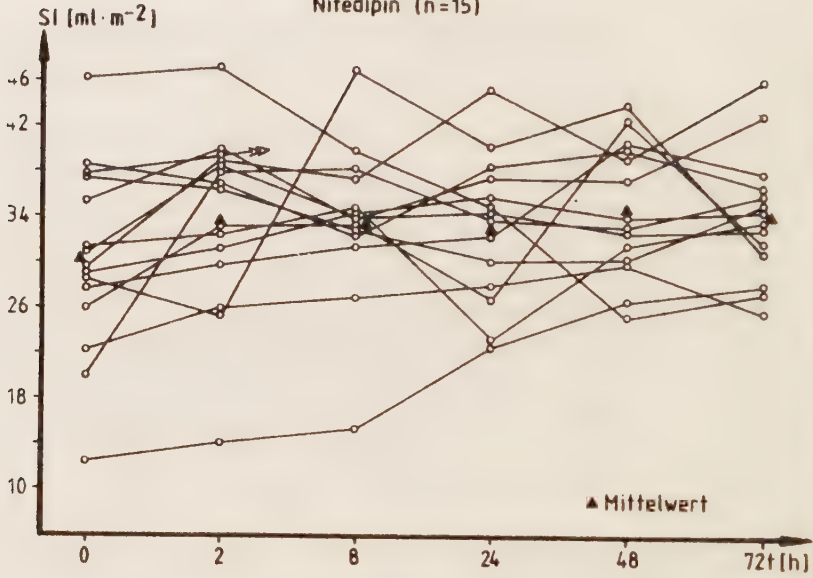


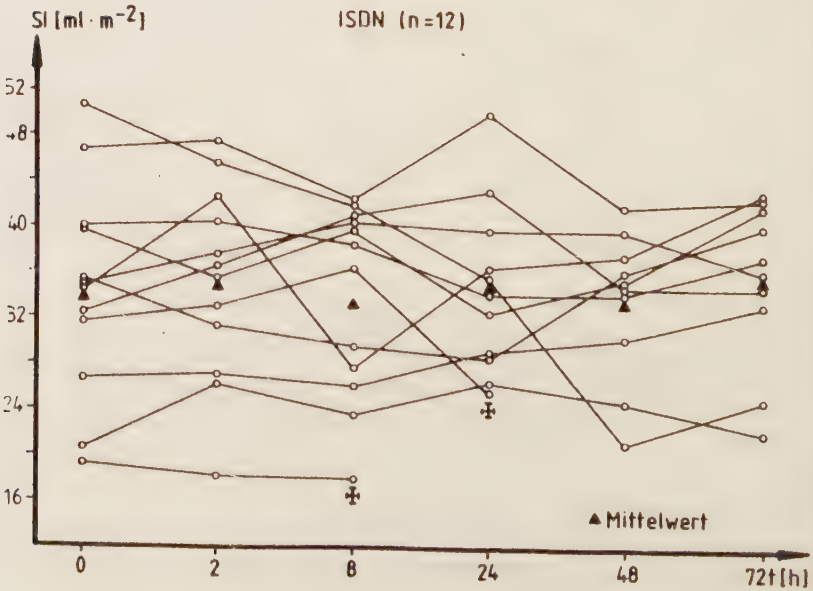
Abbildung 10

# Schlagvolumenindex

Nifedipin (n=15)



ISDN (n=12)



#### 4.3.9. Schlagvolumenindex (SI)

Der Ausgangswert des SI lag in der Nifedipingruppe unter dem der ISDN-Gruppe ( $30 \pm 8,3 \text{ ml m}^{-2}$  vs.  $34,9 \pm 9,3 \text{ ml m}^{-2}$ ; n.s.).

Nach zwei Stunden betrug der Wert für die Nifedipingruppe  $33,6 \pm 7,7 \text{ ml m}^{-2}$  ( $p < 0,05$ ) und blieb auf diesem Niveau bis zum Ablauf von 24 Stunden. Bis zum Ende der Studie war nur noch ein geringer Anstieg auf  $34,0 \pm 5,5 \text{ ml m}^{-2}$  zu verzeichnen. (n.s.)

In der ISDN-Gruppe blieb der SI über die gesamte Versuchsdauer praktisch konstant. Nach 72 Stunden lag der Wert bei  $35,4 \pm 7,1 \text{ ml m}^{-2}$ . (n.s.)

(Siehe Abb. 10 und Abb. 10 a)

Abbildung 10 a

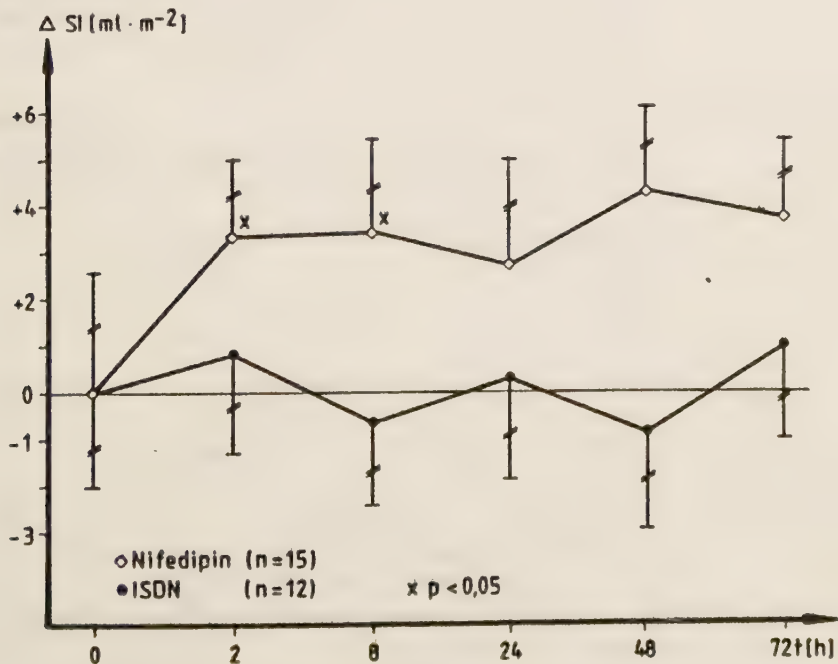
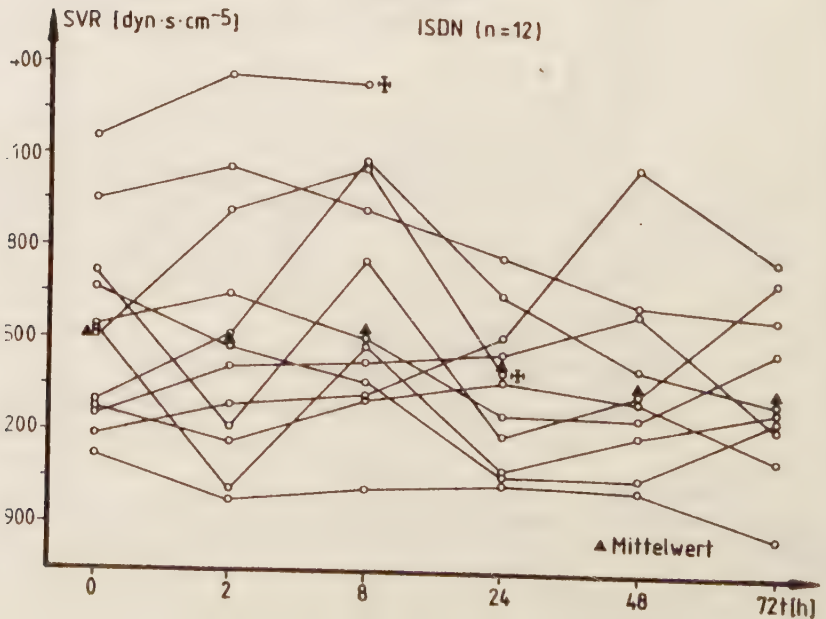
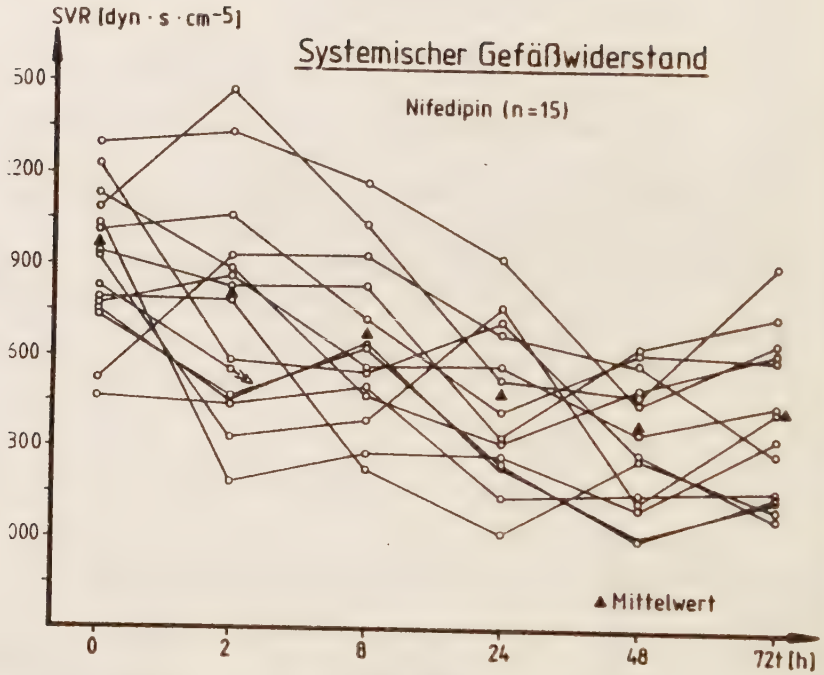


Abbildung 11



#### 4.3.10. Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Mit  $1949 \pm 241 \text{ dyn s cm}^{-5}$  lag der Ausgangswert für die Nifedipingruppe signifikant über dem der ISDN-Gruppe, wo er  $1522 \pm 317 \text{ dyn s cm}^{-5}$  betrug. ( $p < 0,01$ )

Der weitere Verlauf zeigte unter Nifedipin eine kontinuierliche Abnahme über  $1807 \pm 389 \text{ dyn s cm}^{-5}$  nach zwei Stunden (n.s.) und  $1673 \pm 299 \text{ dyn s cm}^{-5}$  nach acht Stunden ( $p < 0,05$ ) auf  $1469 \pm 259 \text{ dyn s cm}^{-5}$  nach 24 Stunden. ( $p < 0,001$ ) Vom Minimum mit  $1369 \pm 221 \text{ dyn s cm}^{-5}$  nach 48 Stunden ( $p < 0,001$ ) war nur noch ein geringer Anstieg auf  $1422 \pm 254 \text{ dyn s cm}^{-5}$  nach 72 Stunden ( $p < 0,001$ ) zu verzeichnen.

In der ISDN-Gruppe blieb der SVR über die ersten acht Stunden praktisch konstant. Erst nach 24 Stunden war mit  $1400 \pm 249 \text{ dyn s cm}^{-5}$  (n.s.) eine Abnahme zu verzeichnen. Dieser Trend setzte sich bis zur 72. Stunde fort, wo mit  $1358 \pm 264 \text{ dyn s cm}^{-5}$  der niedrigste Wert erreicht wurde. (n.s.)

(Siehe Abb. 11 und Abb. 11 a)

Abbildung 11 a

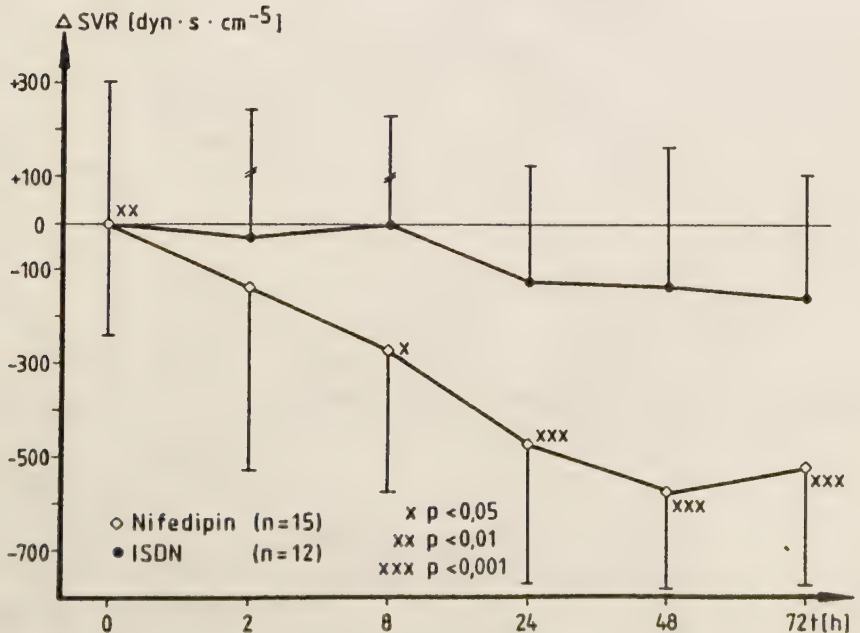
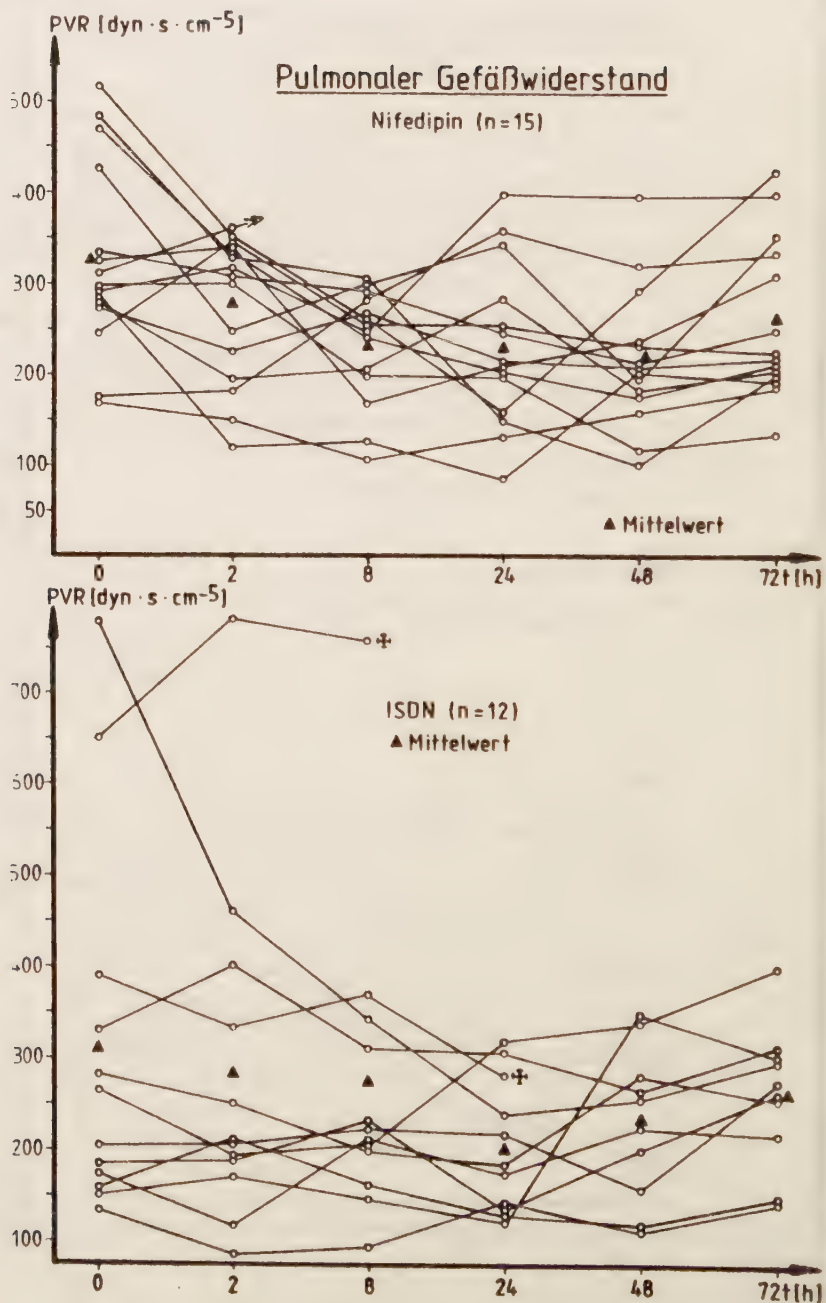


Abbildung 12



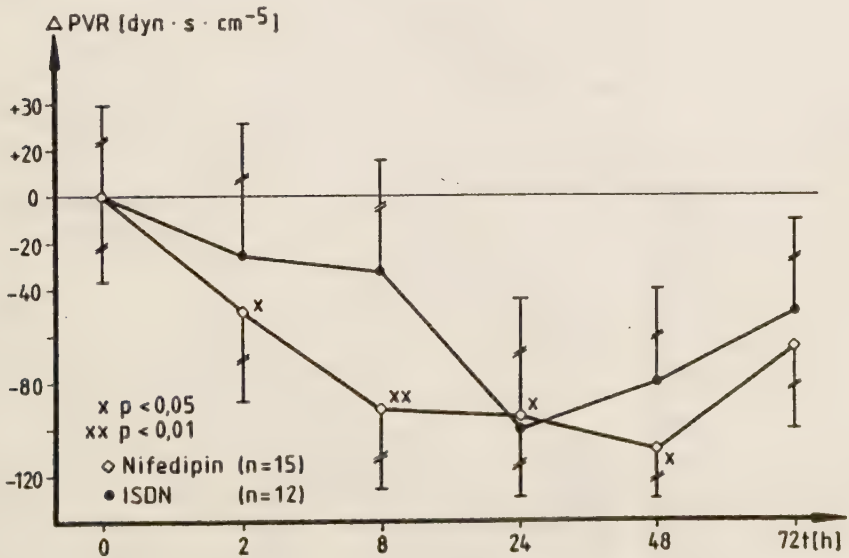
#### 4.3.11. Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)

Die Ausgangswerte waren für die Nifedipin- und die ISDN-Gruppe vergleichbar ( $326 \pm 91$  vs.  $310 \pm 206$  dyn s cm<sup>-5</sup>). (n.s.)

Nach Nifedipingabe beobachteten wir eine kontinuierliche Abnahme des PVR über  $275 \pm 81$  dyn s cm<sup>-5</sup> nach zwei Stunden ( $p < 0,05$ ) und  $234 \pm 81$  dyn s cm<sup>-5</sup> nach acht Stunden ( $p < 0,01$ ) auf  $216 \pm 77$  dyn s cm<sup>-5</sup> nach 48 Stunden ( $p < 0,05$ ). Bis zur 72. Stunde war ein Wiederanstieg auf  $260 \pm 88$  dyn s cm<sup>-5</sup> (n.s.) zu verzeichnen.

Die ISDN-Gruppe zeigte ein ähnliches Verhalten: kontinuierliche Abnahme des PVR über 24 Stunden auf  $207 \pm 70$  dyn s cm<sup>-5</sup> (n.s.), danach ein Wiederanstieg bis auf  $263 \pm 79$  dyn s cm<sup>-5</sup> nach 72 Stunden (n.s.). (Siehe Abb. 12 und Abb. 12 a)

Abbildung 12 a



#### 4.4. Enzymatische Untersuchungen

##### 4.4.1. Aktivitätsverlauf der Serum-Kreatinkinase (CK)

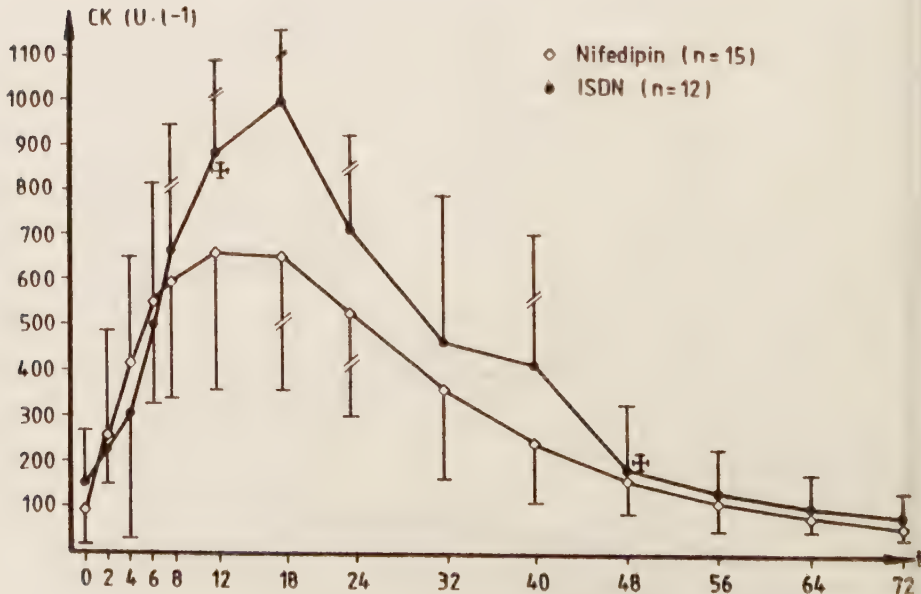
In der Nifedipingruppe lag die mittlere CK-Aktivität vor Infusionsbeginn bei  $85 \pm 70 \text{ U l}^{-1}$  und damit niedriger als in der ISDN-Gruppe, wo der Ausgangswert bei  $154 \pm 118 \text{ U l}^{-1}$  lag.

Die höchste CK-Aktivität wurde in der Nifedipingruppe zwölf Stunden nach Therapiebeginn erreicht, und sie betrug zu diesem Zeitpunkt  $661 \pm 305 \text{ U l}^{-1}$ . 72 Stunden nach Therapiebeginn lag die CK-Aktivität bei  $71 \pm 23 \text{ U l}^{-1}$ .

In der ISDN-Gruppe wurde das CK-Maximum erst 18 Stunden nach Infusionsbeginn erreicht, und es lag mit  $1008 \pm 959 \text{ U l}^{-1}$  deutlich über dem der Nifedipingruppe. Nach Ablauf von 72 Stunden lag die CK-Aktivität bei  $67 \pm 49 \text{ U l}^{-1}$ .

(Siehe Abbildung 13)

**Abbildung 13**



#### 4.4.2. Aktivitätsverlauf des Isoenzym CK-MB

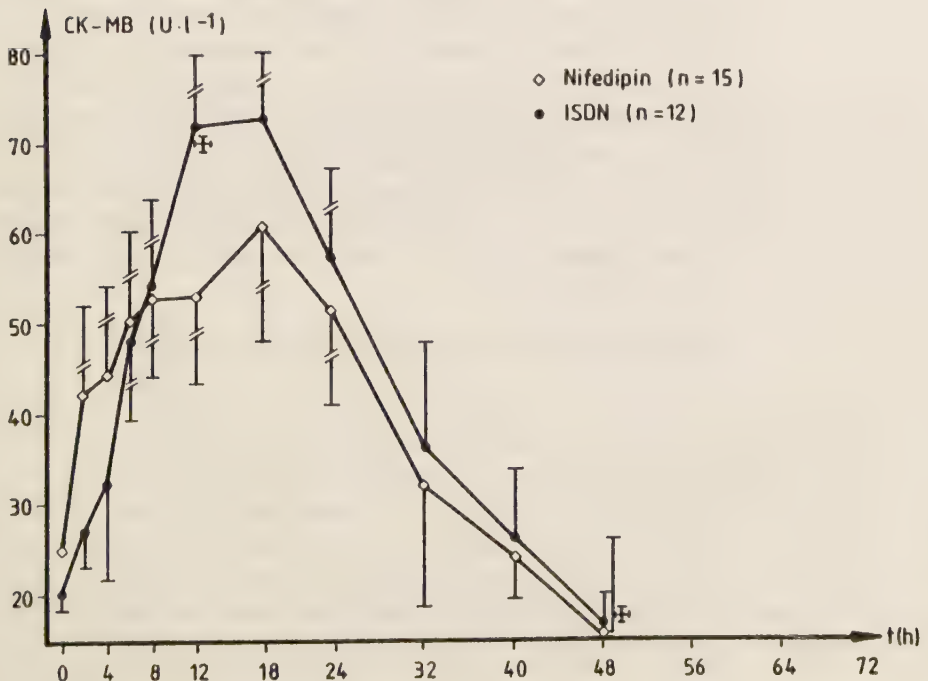
Die Anfangsaktivitäten lagen in der Nifedipingruppe vergleichbar hoch ( $25 \pm 0,5$  vs.  $20 \pm 0,1$  U l<sup>-1</sup>).

Das CK-MB-Aktivitätsmaximum wurde in der Nifedipingruppe 18 Stunden nach Therapiebeginn erreicht und lag bei  $61 \pm 26$  U l<sup>-1</sup>.

In der ISDN-Gruppe wurde ebenfalls nach 18 Stunden ein Maximum erreicht, das jedoch mit  $73 \pm 56$  U l<sup>-1</sup> höher lag. (Siehe Abb. 14)

Die mittleren CK- und CK-MB Aktivitäten sind mit den zugehörigen Standardabweichungen in der Tabelle 7.3. zusammengefaßt. Wegen der zu unterschiedlichen Zusammensetzung der beiden Gruppen wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Abbildung 14



#### 4.5. Frühmortalität und klinische Komplikationen

Alle Patienten aus der Nifedipingruppe (n=15) waren 14 Tage nach dem Infarktereignis noch am Leben. In der ISDN-Gruppe (n=12) waren zwei Todesfälle zu verzeichnen: Eine Patientin verstarb acht Stunden nach Infusionsbeginn an einer irreversiblen Herzrhythmusstörung. Die Autopsie ergab einen großen Hinterwandinfarkt. Ein zweiter Patient mit einem großen Vorderwandinfarkt ( $CK_{\max} = 2260 \text{ U l}^{-1}$ ) verstarb 46 Stunden nach Therapiebeginn im kardiogenen Schock. Vor dem Exitus waren neue infarkttypische EKG-Veränderungen über der Herzhinterwand sowie ein Wiederanstieg der inzwischen sinkenden CK-Aktivität zu verzeichnen. Weitere Todesfälle traten bis zum Ablauf von 14 Tagen nicht auf.

Die im Verlauf der 72stündigen Infusionsbehandlung aufgetretenen klinischen Komplikationen sind in Tabelle 7.4. zusammengestellt.

Eine Übersicht über die während der Infusionsbehandlung benötigte Zusatzmedikation bietet Tabelle 7.5. Darin erfaßt sind alle die Patienten, denen aufgrund der gängigen Indikationen ein Medikament aus den aufgeführten Substanzgruppen verabreicht worden ist.

Die in der Spalte "Analgetika" angegebenen Zahlen beziehen sich auf die Patienten, die nach zunächst erlangter Schmerzfreiheit aufgrund von wieder aufgetretenen pektanginösen Beschwerden einer erneuten Analgesie bedurften.

## **5. DISKUSSION**

Mit einer möglichst frühzeitig eingeleiteten Therapie des akuten Myokardinfarktes werden folgende Ziele verfolgt:

- a) Erhöhung des  $O_2$ -Angebots durch Verbesserung der Perfusion im ischämischen Areal
- b) Reduktion des myokardialen  $O_2$ -Verbrauchs durch Verminderung von Vorlast, Nachlast, Herzfrequenz sowie einer gesteigerten Kontraktilität
- c) Begrenzung bzw. Verkleinerung des Infarktareals
- d) Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion der anderen Körperorgane

Die gesicherten experimentellen Daten hinsichtlich der Wirkung von Nifedipin an der Myokardzelle und an den Gefäßen sowie die bei Patienten mit Angina pectoris gewonnenen Erfahrungen rechtfertigen den Einsatz dieser Substanz auch in der Frühphase des akuten Myokardinfarktes.

### **5.1. Pharmakokinetische Eigenschaften des Nifedipins**

Das Dihydropyridin-Derivat Nifedipin wird bei oraler und sublingualer Applikation zu ca. 90 % resorbiert. Diesem konstanten Resorptionsgrad stehen erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit gegenüber, die von beträchtlicher klinischer Relevanz sind. Unterschieden werden dabei Personen mit schneller und mit langsamer Resorption. Während orale Einzeldosen bei den rasch resorbierenden Personen in weniger als einer Stunde zur maximalen Serumkonzentration der Substanz führen, findet man

bei der Gruppe mit langsamer Resorption bei gleicher Dosierung erst nach zwei bis sechs Stunden die höchsten Nifedipin-Serumkonzentrationen, die außerdem deutlich niedriger liegen als bei der ersten Personengruppe.

Bei intravenöser Applikation findet man bei allen Personen die höchsten Nifedipin-Serumspiegel ca. sechs Minuten nach Beendigung der Infusion.

Im Blut liegen innerhalb eines großen Konzentrationsbereichs etwa 90 % des Nifedipins in eiweißgebundener Form vor.

In der Leber wird Nifedipin fast vollständig zu unwirksamen polaren Pyridin-Derivaten abgebaut, die Elimination erfolgt mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich ca. 3,5 Stunden größtenteils über die Nieren (14).

## 5.2. Nifedipin-Serumspiegel

Beim Myokardinfarkt und bei Präinfarktangina ist die Applikationsform des Nifedipins von entscheidender Bedeutung.

Durch unkontrollierte, zu hoch dosierte Applikation von Nifedipin kann ein initialer Blutdruckabfall provoziert werden, der zum Anstieg der Herzfrequenz führt. Wie Breimer (3) in diesem Zusammenhang berichtete, hängt die Steigerung der Herzfrequenz nach Nifedipingabe stärker von der Anstiegsgeschwindigkeit der Nifedipin-Serumkonzentration ab, als von deren absoluter Höhe.

Die von uns durchgeführte Injektion von 0,5 mg Nifedipin i.v. in drei Minuten mit anschließender Infusion von 1 mg/h Nifedipin führte bei allen Patienten zu Serumspiegeln, deren Maximum deutlich unter  $50 \text{ ng ml}^{-1}$  lag, was etwa 40 % der Serumspiegel nach 10 mg Nifedipin p.o. entspricht.

Wie die Abbildungen 1 und 1 a zeigen, weisen die Serumspiegel unserer Patienten keinen initialen "peak" auf, sondern bewegen sich bereits nach wenigen Stunden ohne Anzeichen für eine Kumulation im "steady state". Nach 72stündiger Infusion betrug die mittlere Nifedipin-Serumkonzentration unserer Patienten  $24,8 \pm 5 \text{ ng ml}^{-1}$ .

Demgegenüber fand Rämisch (44) bei der Untersuchung von Probanden wenige Minuten nach oraler Einnahme von 10 bzw. 20 mg Nifedipin Serumkonzentrationen, die bei 140 bzw. 180 ng ml<sup>-1</sup> lagen. Selbst nach oraler Einnahme von nur 5 mg Nifedipin lagen die Serumspiegel mit 55 ng ml<sup>-1</sup> mehr als doppelt so hoch wie bei unseren Patienten.

Berücksichtigt man ferner, daß die ebenfalls von Rämisch (45) ermittelte Plasmahalbwertszeit oraler Einzeldosen von Nifedipin nur 2,5 Stunden beträgt, so wird deutlich, daß die wiederholte Gabe von 20 mg Nifedipin p.o. - wie beispielsweise von Müller (36) praktiziert - immer wieder sehr rasch zu hohen Serumkonzentrationen führt, was die Gefahr abrupter Blutdruckschwankungen in sich birgt.

Nifedipin sollte bei Infarktpatienten so dosiert und appliziert werden, daß der periphere Widerstand langsam absinkt und das Herzzeitvolumen gleichzeitig entsprechend ansteigt. Auf diese Weise werden größere Blutdruckschwankungen und Reflextachykardien weitgehend vermieden.

Mit der oralen Therapie ist dieses Ziel nicht zu erreichen. Die interindividuellen Unterschiede im Resorptionsverhalten erlauben keine sichere Aussage über die Wirkung einer oral verabreichten Nifedipindosis: Während es bei schnell resorbierenden Patienten bereits zu Überdosierungserscheinungen in Form von Blutdruckschwankungen kommen kann, werden bei langsam resorbierenden Patienten therapeutisch wirksame Serumspiegel nur langsam oder überhaupt nicht erreicht.

Gerade bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder Präinfarktangi-na bietet die intravenöse Applikation von Nifedipin klare Vorteile gegenüber der oralen Therapie:

Interindividuelle Unterschiede bei der Resorption  
aus dem Gastro-Intestinaltrakt werden als Störfak-  
tor komplett ausgeschaltet

Dank der besseren Steuerbarkeit können die benötig-  
ten Nifedipin-Serumspiegel zuverlässig eingestellt  
werden

Die Dosierung läßt sich genauer an die individuelle  
Häodynamik des Patienten anpassen

### 5.3. Häodynamik

Bisherige Untersuchungen bei Patienten mit chronischer koronarer Herzkrankheit (31, 32) und bei Infarktpatienten (28, 42, 46) stimmen darin überein, daß den häodynamischen Wirkungen des Nifedipins eine Senkung der Nachlast zugrunde liegt: Über eine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes (SVR) führt Nifedipin zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens (CO), des Herzindex (CI) und des Schlagvolumenindex (SI).

Limitiert wird der therapeutische Erfolg durch das Verhalten des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Bussmann (5) und Oeff (42) berichteten von einem initialen Blutdruckabfall, der zwischen 30 und 60 Minuten nach oraler Gabe von 20 mg Nifedipin auftrat und in der Größenordnung von 10 bis 15 % lag. Ein initialer Blutdruckabfall birgt die Gefahr einer Reflextachykardie, die zu einem Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs führt.

Im Gegensatz dazu beobachteten wir bei intravenöser Applikation von 0,5 mg Nifedipin initial als Bolus und anschließender Nifedipininfusion (1 mg/h) erst nach 48stündiger Infusion eine Blutdrucksenkung um 10 % von  $133 \pm 17$  mmHg auf  $121 \pm 14$  mmHg systolisch ( $p < 0,05$ ) und von  $87 \pm 12$  mmHg auf  $79 \pm 8$  mmHg diastolisch ( $p < 0,05$ ). In diesem Zeitraum war ein zwölfprozentiger Anstieg der Herzfrequenz von  $81 \pm 19 \text{ min}^{-1}$  auf  $91 \pm 10 \text{ min}^{-1}$  zu verzeichnen. (n.s.)

Bis zum Ablauf von 72 Stunden war keine Tendenz zum weiteren Blutdruckabfall oder Frequenzanstieg zu erkennen.

Schanzenbächer (49) beobachtete nach intravenöser Bolus-Injektion von 1 mg Nifedipin eine Abnahme des arteriellen Mitteldrucks von 107 mmHg auf 89 mmHg, begleitet von einer Zunahme der Herzfrequenz von 74 auf  $88 \text{ min}^{-1}$ . Bereits zwölf Minuten nach der Injektion er-

reichten diese Parameter mit  $\overline{AP} = 102 \text{ mmHg}$  und  $HR = 75 \text{ min}^{-1}$  weitgehend wieder ihre Ausgangshöhe.

Eine Erklärung für das Fehlen der initialen Blutdrucksenkung im Rahmen unserer Studie bietet die niedrigere Anfangsdosierung:

Die initiale Gabe von 0,5 mg Nifedipin als Bolus-Injektion beschleunigt zwar das Erreichen eines therapeutisch wirksamen Serumspiegels, provoziert jedoch keinen initialen Blutdruckabfall mit konsekutivem Anstieg der Herzfrequenz.

Besondere Beachtung verdient bei der Therapie mit Nifedipin der linksventrikuläre Füllungsdruck (18, 35).

Obwohl die dilatierende Wirkung von Nifedipin an der Lungenstrombahn schwächer ausgeprägt ist als an den arteriellen Gefäßen (5), fanden wir, wenn auch nur vorübergehend, eine Abnahme des Pulmonalkapillarverschußdrucks ( $\overline{PWP}$ ) von  $10 \pm 6 \text{ mmHg}$  auf  $6 \pm 4 \text{ mmHg}$  ( $p < 0,05$ ), was sich jedoch in unserem Fall nicht nachweislich negativ auf den arteriellen Blutdruck auswirkte. Vielmehr deutet dies auf das Fehlen einer negativ inotropen Wirkung von Nifedipin hin, die einen Druckanstieg im Lungenkreislauf zur Folge haben würde.

Ein weiterer Vorteil der niedrigdosierten Nifedipin-Dauerinfusion ist die anhaltende Verbesserung der kardialen Pumpleistung:

Der Herzindex (CI) lag mit  $2,50 \pm 0,38 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  nach zwei Stunden bereits 10 % über dem Ausgangswert von  $2,28 \pm 0,83 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  (n.s.) und erreichte kontinuierlich steigend nach 48 Stunden den Maximalwert, der mit  $3,02 \pm 0,39 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  sogar 32 % über dem Ausgangswert lag ( $p < 0,001$ ).

Dank der ausgeprägten Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes von initial  $1949 \pm 241 \text{ dyn s cm}^{-5}$  auf  $1369 \pm 221 \text{ dyn s cm}^{-5}$  nach 48 Stunden ( $p < 0,001$ ) gelang diese beträchtliche Steigerung der kardialen Pumpleistung ohne Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs:

So lag das als indirekter Maßstab für den  $O_2$ -Verbrauch geltende Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Arteriendruck mit 11011 U nach 48 Stunden lediglich 2 % über dem Ausgangswert von 10773 U. Nach zwei und acht Stunden lagen die Werte trotz steigendem Herz-

zeitvolumen sogar 5 bzw. 8 % unter dem Ausgangswert.

Man kann somit die erhöhte Pumpleistung als Ergebnis einer *ökonomisierung* der Herzarbeit betrachten.

#### 5.4. Einfluß von Nifedipin auf den koronaren Blutfluß und die Infarktgröße

Die für die Nachlastsenkung verantwortliche gefäßdilatierende Wirkung von Nifedipin greift gleichzeitig auch an den Koronargefäßen an. Neben der Erweiterung der epikardialen Koronargefäße (22) bewirkt Nifedipin auch eine Dilatation im Bereich dynamischer Koronarstenosen (52), was zur verbesserten Perfusion der von Ischämie bedrohten Myokardbezirke führt.

Diese Eigenschaften werden bereits mit der Gabe von Nifedipin zur Prophylaxe der Angina pectoris ausgenutzt.

Gerade im Rahmen der Präinfarktangina und des akuten Myokardinfarktes, die für den Patienten eine erhebliche Belastung darstellen, gewinnt diese Wirkungskomponente an Bedeutung. In dieser Situation steigt im Blut die Konzentration der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, die eine starke vasokonstringierende Wirkung besitzen. Eine durch Nifedipin herbeigeführte Tonussenkung der Gefäßmuskulatur sowohl an den Koronarien als auch an den Widerstandsgefäßen des großen Kreislaufs wirkt sich deshalb positiv aus.

Neben diesen Wirkungen auf die Gefäßmuskulatur wird Nifedipin noch ein direkter myokard-protektiver Effekt zugeschrieben (7, 39), der auf dem Schutz der ischämischen Myokardzelle vor Überflutung durch  $Ca^{++}$ -Ionen beruht. Besonders in der Randzone des ischämischen Areal, in der noch eine Restperfusion vorhanden ist, besteht die Möglichkeit, durch den frühen Einsatz von Nifedipin eine irreversible Schädigung des Myokards zu verhindern.

In Anbetracht der geschilderten Wirkungen von Nifedipin liegt der Gedanke nahe, daß durch die frühzeitige Gabe dieser Substanz die sonst zu erwartende Ausdehnung des infarzierten Myokardbezirks ver-

kleinert werden könnte. Während Bussmann (6) diesen Effekt für den Kalziumantagonisten Verapamil bereits forderte, liegen für Nifedipin diesbezüglich noch widersprüchliche Ergebnisse vor. Während Nayler (39), Hamm (19) und Meils (34) bei ihren Untersuchungen Hinweise auf eine Reduktion der Infarktgröße durch Nifedipin fanden, ließ sich ein derartiger Effekt in den Studien von Geary (15) und einer norwegischen Arbeitsgruppe (41) nicht nachweisen. Eine interessante Beobachtung wurde von Angelino (1) gemacht: Er fand einen Anstieg der Serum-CK-MB-Aktivität unmittelbar nach der Gabe von 0,02 mg/kg KG Nifedipin i.v., den er als Resultat der verbesserten myokardialen Perfusion interpretiert, ähnlich dem von der Streptokinasetherapie her bekannten "wash-out Effekt" (54). Auf diese Weise ließe sich eine Reduktion der Infarktgröße mit einer erhöhten Serum-CK-Aktivität vereinbaren, deren Maximum frühzeitig erreicht wird.

Im Rahmen unserer Studie läßt sich keine sichere Aussage über eine eventuelle Verkleinerung des Infarktareals unter Nifedipintherapie machen. Zwar lagen die mittleren CK- und CK-MB-Aktivitäten in der Nifedipingruppe deutlich niedriger als in der ISDN-Gruppe ( $CK_{\max}$ :  $661 \pm 305 \text{ U l}^{-1}$  vs.  $1008 \pm 959 \text{ U l}^{-1}$ ;  $CK-MB_{\max}$ :  $61 \pm 26 \text{ U l}^{-1}$  vs.  $73 \pm 56 \text{ U l}^{-1}$ ), jedoch erlaubt die zu unterschiedliche Zusammensetzung beider Gruppen keinen sicheren Rückschluß auf einen kausalen Zusammenhang mit der verwendeten Medikation. Da jedoch einzelne Untersuchergruppen eine Reduktion der Infarktgröße nach frühzeitiger Gabe von Nitraten beschreiben (4), erscheint angesichts unserer Daten eine ähnliche Wirkung von Nifedipin möglich.

### 5.5. Komplikationen und Nebenwirkungen

Klinische Komplikationen traten im Rahmen unserer Studie sowohl in der Nifedipin- als auch in der ISDN-Gruppe insgesamt nur selten auf. (Siehe Tabelle 7.4.)

Im Vergleich zur ISDN-Gruppe fanden wir bei den mit Nifedipin be-

handelten Patienten häufiger einen AV-Block I<sup>0</sup> sowie einen kompletten Schenkelblock (jeweils 3 vs. 1). Elektrophysiologische Untersuchungen haben Übereinstimmend gezeigt, daß Nifedipin im Gegensatz zum Verapamil keine negativ dromotrope Wirkung besitzt (22, 38) und aus diesem Grund auch mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern kombiniert werden kann (8, 48, 57). Ein Zusammenhang zwischen der Nifedipintherapie und den genannten Erregungsleitungsstörungen ist deshalb unwahrscheinlich.

Die von anderen Autoren (23, 25) beschriebene antianginöse Wirkung von Nifedipin zeigte sich auch in unserer Studie: Nur vier von 15 mit Nifedipin behandelten Patienten benötigten während der Infusionstherapie wegen pektanginösen Beschwerden zusätzlich Analgetika.

In der Kontrollgruppe, die mit dem ebenfalls antianginös gut wirkenden ISDN (16) behandelt wurde, war dies bei sechs von zwölf Patienten der Fall. (Siehe Tabelle 7.5.)

Die von Lubbe (30) im Tierexperiment beobachtete antiarrhythmische Wirkung von Nifedipin konnten wir - ebenso wie Guttowitz (17) und Herbst (23) - nicht nachweisen. Im Verbrauch von zusätzlichen Antiarrhythmika bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Nifedipin- und der Kontrollgruppe. (Siehe Tabelle 7.5.)

Gravierende Nebenwirkungen traten weder bei den mit Nifedipin noch bei den mit ISDN behandelten Patienten auf. Lediglich ein Patient aus der Nifedipingruppe und zwei Patienten aus der ISDN-Gruppe klagten über Kopfschmerzen.

## 5.6. Frühmortalität

Die bislang umfangreichste Untersuchung über die Anwendung von Nifedipin bei Präinfarktangina und akutem Myokardinfarkt wurde 1984 von Muller (36) vorgelegt. Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurde an insgesamt 171 Patienten der Einfluß einer Nifedipinthera-

pie auf die Infarktgröße und die Mortalität im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Autoren fanden dabei keine positive Wirkung von Nifedipin im Sinne einer Verkleinerung der Infarktgröße und daneben eine gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Mortalität in der Nifedipingruppe innerhalb der ersten 14 Tage nach der Randomisierung. Aufgrund dieser Ergebnisse kamen sie zu dem Schluß, daß die Gabe von Nifedipin beim akuten Myokardinfarkt nicht die Therapie der Wahl sei.

Eine Erklärung für dieses Ergebnis bietet möglicherweise die Höhe der verwendeten Dosis: Die Patienten erhielten 14 Tage lang alle vier Stunden 20 mg Nifedipin p.o., so daß die tägliche Gesamtdosis mit 120 mg wesentlich höher lag als bei allen uns sonst bekannten Studien. Da bereits Einzeldosen von 20 mg Nifedipin p.o. zu Blutdruckabfällen und Herzfrequenzsteigerungen führen können, ist nicht primär die Substanz Nifedipin für das enttäuschende Resultat verantwortlich, sondern die Dosierung und die Applikationsform (6 x 20 mg p.o./die).

Auch Selwyn (51) beobachtete bei Untersuchungen an Hunden, daß der Erfolg einer Nifedipintherapie stark dosisabhängig ist: Während die Substanz in einer Dosis von 0,001 mg/kg KG i.v. die regionale Myokardperfusion verbesserte und zu einer Begrenzung des Infarktareals führte, hatte die Dosis von 0,013 mg/kg KG i.v. die entgegengesetzte Wirkung: Begleitet von einer Zunahme der Herzfrequenz fiel der Blutdruck um 30 % ab, wobei die Ausdehnung der Nekrosezone sogar zunahm.

Die in der Studie von Muller (36) gegenüber Placebo erhöhte Frühmortalität bei den mit Nifedipin behandelten Patienten ist auch dadurch bedingt, daß zehn ursprünglich randomisierte Patienten nachträglich ausgeschlossen worden sind. Der Grund dafür waren Veränderungen in der Serum-CK-MB-Aktivität und im EKG, die retrospektiv zeigten, daß die ursprüngliche Zuordnung der Patienten zur Gruppe mit Präinfarktangina bzw. mit akutem Myokardinfarkt nicht richtig war. Werden diese zehn Patienten in das Endergebnis miteinbezogen, so gibt es hinsichtlich der Frühmortalität keinen signifikanten Unterschied zwischen der Nifedipin- und der Placebogruppe.

Hinsichtlich der Mortalität in den sechs Monaten nach Beginn der Untersuchung fand Muller keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Unsere Studie erbrachte einen Hinweis auf eine geringere Mortalität unter den mit Nifedipin behandelten Patienten. Während von den zwölf mit ISDN behandelten Patienten zwei noch während der Infusionstherapie verstarben, waren bei den 15 Patienten aus der Nifedipingruppe auch nach 14 Tagen keine Todesfälle zu verzeichnen.

Als Fazit unserer Untersuchungen bleibt die Feststellung, daß die Anwendung von Nifedipin auch beim akuten Myokardinfarkt berechtigt ist und hier günstige Wirkungen entfalten kann.

Gegenüber den bereits seit Jahren verfügbaren reinen Vasodilantien besitzt Nifedipin den großen Vorteil, nicht nur die Gefäße weitzustellen, sondern auch direkt myokard-protectiv zu wirken. Besonders am kollateralisierten Herzen führt die frühzeitige Gabe von Nifedipin durch Verlängerung der Ischämietoleranz zu einem wertvollen Zeitgewinn, beispielsweise für die Einleitung von Reperusionsmaßnahmen wie Thrombolyse oder PTCA.

Die besten Resultate verspricht der Einsatz von Nifedipin bei Patienten mit niedrigem Herzzeitvolumen, ohne Hypotonie ( $SAP > 90$  mmHg) und ohne kardiogenen Schock. Eine weitere Zielgruppe sind Patienten mit Hypertonie ohne gleichzeitig bestehende Tachykardie. Die erzielbare Steigerung des Herzzeitvolumens ist dabei umso größer, je höher der systemische Gefäßwiderstand initial ist.

Für Patienten, bei denen eine pulmonale Stauung infolge akuter Linksherzinsuffizienz im Vordergrund steht, bleiben die Nitrate wegen ihrer zuverlässigen Wirkung auf das Niederdrucksystem und ihrer relativ risikoarmen Anwendbarkeit weiterhin das Mittel der Wahl.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Nifedipintherapie ist jedoch eine den Kreislaufverhältnissen angepaßte und exakte Dosierung sowie eine sorgfältige Überwachung des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des linksventrikulären Füllungsdrucks. Von essentieller Bedeutung ist dabei die Applikationsform von Nifedipin:

Bei oraler Gabe läßt sich der benötigte Nifedipin-Serumspiegel wegen des individuell unterschiedlichen Resorptionsverhaltens nicht mit der hier nötigen Genauigkeit einstellen. Aufgrund der besseren Steuerbarkeit erweist sich die intravenöse Applikation als klar Überlegen, da sie praktisch eine "Titration" der gewünschten Wirkung von Nifedipin erlaubt. Da bei der intravenösen Applikation wesentlich kleinere Dosen benötigt werden als bei der oralen Therapie, wird die Anwendung von Nifedipin zusätzlich sicherer.

Die Aufgabe künftiger Untersuchungen wird darin liegen, mit Hilfe von umfangreichen Studien genaue Dosierungsanweisungen zu erarbeiten und die Anwendbarkeit von Nifedipin auch bei hämodynamisch instabilen Patienten zu erproben. In diesem Zusammenhang wäre es interessant festzustellen, inwieweit die kombinierte Gabe von Nifedipin mit anderen Substanzen möglich und sinnvoll ist. In Frage kämen dabei - zumindest theoretisch - Nitrate bei pulmonaler Stauung, Katecholamine bei unerwünschtem Blutdruckabfall sowie Volumengaben bei zu starkem Absinken des linksventrikulären Füllungsdrucks. Zur definitiven Klärung der Frage, ob die Dauerinfusion von Nifedipin die Ausdehnung des Infarktareals zu verkleinern vermag, sind weitere Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung des Interventionszeitpunkts notwendig. Ideal erscheint der Therapiebeginn innerhalb von drei Stunden nach Schmerzbeginn.

Auf jeden Fall bereichern die Kalziumantagonisten und hier speziell das Nifedipin die Palette der für die Infarkttherapie in Frage kommenden Medikamente und erleichtern somit eine *d i f f e r e n z i e r t e* Therapie, die den speziellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten gerecht wird.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie wurde die Wirkung einer Nifedipin-Dauerinfusion bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder Präinfarktangina (n=15) im Vergleich zur Infusion von Isosorbiddinitrat (ISDN) (n=12) untersucht. Bei allen Patienten wurde die Therapie innerhalb von acht Stunden nach Schmerzbeginn eingeleitet und über 72 Stunden fortgeführt. Die Nifedipindosis betrug 0,5 mg initial als Bolus und anschließend 1 mg/h, die ISDN-Dosis lag je nach Kreislaufsituation zwischen 1 und 4 mg/h.

Beurteilt wurde der Einfluß der Therapie auf die Hämodynamik, auf die Kinetik der Kreatinkinase (CK) und des Isoenzym CK-MB, auf die Häufigkeit von klinischen Komplikationen sowie auf die Frühmortalität. Bei vier Patienten wurden zusätzlich die Nifedipin-Serumspiegel bestimmt.

Die Nifedipin-Dauerinfusion wurde von allen Patienten gut toleriert und führte über die Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes zu einer anhaltenden und signifikanten Zunahme des Herz- und Schlagvolumenindex. Ein initialer Blutdruckabfall oder eine Reflextachykardie wurden nicht beobachtet.

Während die Kinetik der Gesamt-CK und der CK-MB keinen sicheren Hinweis auf eine Verkleinerung des Infarktareals unter Nifedipin bot, war die Frühmortalität in der Nifedipingruppe niedriger als in der Kontrollgruppe.

Die besten Resultate verspricht die Gabe von Nifedipin bei Infarktpatienten mit vermindertem Herzzeitvolumen ohne gleichzeitig bestehende Hypotonie und Tachykardie. Neben einem möglichst frühzeitigen Interventionszeitpunkt ist die Darreichungsform und die adäquate Dosierung von Nifedipin Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg. Aufgrund der besseren Steuerbarkeit und wegen der besseren Möglichkeit zur individuellen Dosierung ist die intravenöse Dauerinfusion von Nifedipin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt der oralen Gabe klar überlegen.

## 7. ÜBERSICHTSTABELLEN

Tabelle 7.1.: Patientengut

|                   |     | NIFEDIPIN | ISDN   |
|-------------------|-----|-----------|--------|
| Patientenzahl     | (n) | 15        | 12     |
| Alter             | (J) | 61±9,7    | 55±7,9 |
| Männer            | (n) | 13        | 10     |
| Frauen            | (n) | 2         | 2      |
| Vorderwandinfarkt | (n) | 8         | 4      |
| Hinterwandinfarkt | (n) | 7         | 5      |
| Präinfarktangina  | (n) | 0         | 2      |
| Reinfarkt         | (n) | 1         | 2      |
| Hypertonie        | (n) | 9         | 5      |
| Diabetes mell.    | (n) | 3         | 4      |
| Hyperlipidämie    | (n) | 3         | 3      |
| Nikotinabusus     | (n) | 4         | 1      |

Tabelle 7.2.: Hämodynamik

|                            | t                   | 0                   | 2                          | 8                                        | 24                                      | 48                                       | 72                                        |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| HR<br>(min <sup>-1</sup> ) | Nifedipin<br>(n=15) | 81 <sup>±</sup> 19  | 80 <sup>±</sup> 18<br>-1%  | 79 <sup>±</sup> 13<br>-3%                | 87 <sup>±</sup> 10<br>+7%               | 91 <sup>±</sup> 10<br>+12%               | 90 <sup>±</sup> 11<br>+11%                |
|                            | ISDN<br>(n=12)      | 83 <sup>±</sup> 15  | 83 <sup>±</sup> 15<br>±0   | 82 <sup>±</sup> 15<br>-1%                | 90 <sup>±</sup> 16<br>+8%               | 87 <sup>±</sup> 15<br>+5%                | 84 <sup>±</sup> 14<br>+1%                 |
| SAP<br>(mmHg)              | Nifedipin<br>(n=15) | 133 <sup>±</sup> 17 | 128 <sup>±</sup> 16<br>-4% | 126 <sup>±</sup> 18<br>-5%               | 125 <sup>±</sup> 19 <sup>x</sup><br>-6% | 121 <sup>±</sup> 14 <sup>x</sup><br>-10% | 120 <sup>±</sup> 15 <sup>xx</sup><br>-10% |
|                            | ISDN<br>(n=12)      | 135 <sup>±</sup> 23 | 125 <sup>±</sup> 21<br>-8% | 115 <sup>±</sup> 22 <sup>x</sup><br>-15% | 125 <sup>±</sup> 15<br>-8%              | 125 <sup>±</sup> 14<br>-8%               | 125 <sup>±</sup> 14<br>-8%                |
| UAP<br>(mmHg)              | Nifedipin<br>(n=15) | 87 <sup>±</sup> 12  | 88 <sup>±</sup> 11<br>+1%  | 85 <sup>±</sup> 12<br>-2%                | 82 <sup>±</sup> 14<br>-6%               | 79 <sup>±</sup> 8 <sup>x</sup><br>-9%    | 79 <sup>±</sup> 11 <sup>x</sup><br>-9%    |
|                            | ISDN<br>(n=12)      | 80 <sup>±</sup> 11  | 85 <sup>±</sup> 19<br>+6%  | 80 <sup>±</sup> 20<br>±0                 | 85 <sup>±</sup> 13<br>+6%               | 80 <sup>±</sup> 10<br>±0                 | 75 <sup>±</sup> 9<br>-6%                  |
| PASP<br>(mmHg)             | Nifedipin<br>(n=15) | 24 <sup>±</sup> 5   | 23 <sup>±</sup> 5<br>-4%   | 21 <sup>±</sup> 5<br>-13%                | 23 <sup>±</sup> 7<br>-4%                | 21 <sup>±</sup> 6<br>-13%                | 24 <sup>±</sup> 6<br>±0                   |
|                            | ISDN<br>(n=12)      | 28 <sup>±</sup> 10  | 29 <sup>±</sup> 13<br>+3%  | 22 <sup>±</sup> 7 <sup>x</sup><br>-22%   | 20 <sup>±</sup> 6<br>-29%               | 23 <sup>±</sup> 9<br>-18%                | 24 <sup>±</sup> 7<br>-14%                 |
| PADP<br>(mmHg)             | Nifedipin<br>(n=15) | 11 <sup>±</sup> 5   | 10 <sup>±</sup> 4<br>-9%   | 8 <sup>±</sup> 3 <sup>xx</sup><br>-27%   | 10 <sup>±</sup> 3<br>-9%                | 9 <sup>±</sup> 4<br>-18%                 | 10 <sup>±</sup> 5<br>-9%                  |
|                            | ISDN<br>(n=12)      | 12 <sup>±</sup> 6   | 12 <sup>±</sup> 7<br>±0    | 10 <sup>±</sup> 7<br>-16%                | 9 <sup>±</sup> 5<br>-25%                | 11 <sup>±</sup> 7<br>-8%                 | 12 <sup>±</sup> 6<br>±0                   |
| PWP<br>(mmHg)              | Nifedipin<br>(n=15) | 10 <sup>±</sup> 6   | 8 <sup>±</sup> 4<br>-20%   | 6 <sup>±</sup> 4 <sup>x</sup><br>-40%    | 8 <sup>±</sup> 5<br>-20%                | 7 <sup>±</sup> 4<br>-30%                 | 8 <sup>±</sup> 4<br>-20%                  |
|                            | ISDN<br>(n=12)      | 11 <sup>±</sup> 8   | 10 <sup>±</sup> 7<br>-9%   | 9 <sup>±</sup> 7<br>-10%                 | 7 <sup>±</sup> 4<br>-36%                | 10 <sup>±</sup> 6<br>-9%                 | 10 <sup>±</sup> 5<br>-9%                  |

Tabelle 7.2.: Hämodynamik (Fortsetzung)

|                                              | t                   | 0                      | 2                             | 8                              | 24                              | 48                               | 72                               |
|----------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CO<br>(l min <sup>-1</sup> )                 | Nifedipin<br>(n=15) | 4,3±0,7 <sup>x</sup>   | 4,9±0,9<br>+14%               | 4,8±0,8 <sup>x</sup><br>+12%   | 5,3±0,8 <sup>xxx</sup><br>+23%  | 5,5±0,9 <sup>xxx</sup><br>+28%   | 5,3±0,8 <sup>xxx</sup><br>+2%    |
|                                              | ISDN<br>(n=12)      | 5,3±1,3 <sup>x</sup>   | 5,5±1,3<br>+4%                | 5,5±1,3<br>+4%                 | 5,8±1,0<br>+9%                  | 5,5±0,9<br>+4%                   | 5,6±1,2<br>+6%                   |
| CI<br>(l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ) | Nifedipin<br>(n=15) | 2,26±0,83 <sup>x</sup> | 2,50±0,38<br>+10%             | 2,60±0,42 <sup>x</sup><br>+14% | 2,83±0,37 <sup>xx</sup><br>+24% | 3,02±0,39 <sup>xxx</sup><br>+32% | 2,85±0,37 <sup>xxx</sup><br>+25% |
|                                              | ISDN<br>(n=12)      | 2,76±0,74 <sup>x</sup> | 2,86±0,66<br>+4%              | 2,68±0,50<br>-3%               | 2,93±0,49<br>+6%                | 2,85±0,33<br>+3%                 | 2,84±0,31<br>+3%                 |
| SI<br>(ml m <sup>-2</sup> )                  | Nifedipin<br>(n=15) | 30,3±6,3               | 33,6±7,7 <sup>x</sup><br>+11% | 33,7±7,1 <sup>x</sup><br>+11%  | 33,0±6,4<br>+9%                 | 34,6±5,8<br>+14%                 | 34,0±5,5<br>+12%                 |
|                                              | ISDN<br>(n=12)      | 34,4±9,3               | 35,2±6,4<br>+2%               | 33,7±8,3<br>-2%                | 34,7±7,2<br>+1%                 | 33,5±6,4<br>-3%                  | 35,4±7,1<br>+3%                  |
| SVR<br>(dyn s cm <sup>-5</sup> )             | Nifedipin<br>(n=15) | 1948±241 <sup>xx</sup> | 1807±389<br>-7%               | 1673±299 <sup>x</sup><br>-14%  | 1469±259 <sup>xxx</sup><br>-24% | 1369±221 <sup>xxx</sup><br>-30%  | 1422±254 <sup>xxx</sup><br>-27%  |
|                                              | ISDN<br>(n=12)      | 1522±317 <sup>xx</sup> | 1499±427<br>-2%               | 1524±411<br>+0,1%              | 1400±249<br>-8%                 | 1301±298<br>-9%                  | 1358±264<br>-11%                 |
| PVR<br>(dyn s cm <sup>-5</sup> )             | Nifedipin<br>(n=15) | 326±91                 | 275±61 <sup>x</sup><br>-16%   | 234±81 <sup>xx</sup><br>-28%   | 232±69 <sup>x</sup><br>-29%     | 216±77 <sup>x</sup><br>-34%      | 260±88<br>-20%                   |
|                                              | ISDN<br>(n=12)      | 310±206                | 285±192<br>-8%                | 273±172<br>-12%                | 207±70<br>-34%                  | 230±83<br>-26%                   | 263±79<br>-15%                   |

x p&lt;0,05    xx p&lt;0,01    xxx p&lt;0,001

**Tabelle 7.3.: CK- und CK-MB-Aktivitäten**

| t<br>(h) | NIFEDIPIN (n=15)           |                               | ISDN (n=12)                |                               |
|----------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
|          | CK<br>(U l <sup>-1</sup> ) | CK-MB<br>(U l <sup>-1</sup> ) | CK<br>(U l <sup>-1</sup> ) | CK-MB<br>(U l <sup>-1</sup> ) |
| 0        | 85 <sup>±</sup> 70         | 25 <sup>±</sup> 1             | 154 <sup>±</sup> 118       | 20 <sup>±</sup> 1             |
| 2        | 280 <sup>±</sup> 233       | 42 <sup>±</sup> 24            | 230 <sup>±</sup> 74        | 27 <sup>±</sup> 4             |
| 4        | 420 <sup>±</sup> 235       | 44 <sup>±</sup> 20            | 305 <sup>±</sup> 285       | 32 <sup>±</sup> 10            |
| 6        | 548 <sup>±</sup> 264       | 50 <sup>±</sup> 22            | 503 <sup>±</sup> 171       | 48 <sup>±</sup> 27            |
| 8        | 596 <sup>±</sup> 262       | 54 <sup>±</sup> 24            | 667 <sup>±</sup> 703       | 54 <sup>±</sup> 30            |
| 12       | 661 <sup>±</sup> 305       | 57 <sup>±</sup> 29            | 885 <sup>±</sup> 820       | 72 <sup>±</sup> 51            |
| 18       | 657 <sup>±</sup> 446       | 61 <sup>±</sup> 26            | 1008 <sup>±</sup> 959      | 73 <sup>±</sup> 56            |
| 24       | 529 <sup>±</sup> 321       | 52 <sup>±</sup> 26            | 710 <sup>±</sup> 604       | 57 <sup>±</sup> 31            |
| 32       | 361 <sup>±</sup> 202       | 32 <sup>±</sup> 13            | 464 <sup>±</sup> 382       | 39 <sup>±</sup> 12            |
| 40       | 242 <sup>±</sup> 130       | 24 <sup>±</sup> 4             | 412 <sup>±</sup> 466       | 26 <sup>±</sup> 7             |
| 48       | 160 <sup>±</sup> 78        | 16 <sup>±</sup> 10            | 163 <sup>±</sup> 150       | 16 <sup>±</sup> 4             |
| 56       | 112 <sup>±</sup> 59        | —                             | 137 <sup>±</sup> 98        | —                             |
| 64       | 89 <sup>±</sup> 31         | —                             | 88 <sup>±</sup> 74         | —                             |
| 72       | 71 <sup>±</sup> 23         | —                             | 67 <sup>±</sup> 49         | —                             |

Tabelle 7.4.: Klinische Komplikationen

|                                             | NIFEDIPIN<br>n=15 | ISDN<br>n=12 |
|---------------------------------------------|-------------------|--------------|
| Bradykardie<br>( $< 50 \text{ min}^{-1}$ )  | 1                 | 1            |
| Tachykardie<br>( $> 100 \text{ min}^{-1}$ ) | 4                 | 3            |
| gehäuften VES                               | 4                 | 3            |
| AV - Block I <sup>0</sup>                   | 3                 | 1            |
| AV - Block II <sup>0</sup>                  | 1                 | 1            |
| Schenkelblock                               | 3                 | 1            |
| Vorhofflimmern                              | 2                 | 0            |
| Hypotonie<br>( $< 100 \text{ mmHg}$ )       | 1                 | 1            |
| Wiederauftreten<br>von AP                   | 4                 | 6            |
| kardiogener Schock                          | 0                 | 2            |
| Exitus                                      | 0                 | 2            |

Tabelle 7.5.: Zusatztherapie

|                   | NIFEDIPIN<br>n=15 | ISDN<br>n=12 |
|-------------------|-------------------|--------------|
| Katecholamine     | 1                 | 0            |
| Herzglykoside     | 4                 | 2            |
| Lidocain          | 6                 | 5            |
| Ajmalin           | 2                 | 0            |
| Atropin           | 1                 | 0            |
| Diuretika         | 9                 | 5            |
| Analgetika        | 4                 | 6            |
| Herzschrittmacher | 0                 | 2            |

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Angelino PF, Matta F, De Marchi M et al. (1983): Hemodynamic and enzymatic effects of intravenous nifedipine administration in acute myocardial infarction. In: Kaltenbach M, Neufeld HN (eds) 5th International Adalat<sup>R</sup>-Symposium. Excerpta Medica, Amsterdam Oxford Princeton, p 272
- 2) Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabaznik B, Liang C, Heupler F, Achuff S, Reichek N, Geltman E, Kerin NZ, Neff RK, and Braunwald E (1980): Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. N. Engl. J. Med. 302: 1269-73
- 3) Breimer DD, Kleinbloesem CH, and van Brummelen P (1985): Factors influencing the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of nifedipine. 6th International Adalat<sup>R</sup>-Symposium. p 6
- 4) Bussmann WD, Passek D, Seidel W, and Kaltenbach M (1981): Reduction of CK and CK-MB Indexes of Infarct Size by Intravenous Nitroglycerin. Circulation 63:615-22
- 5) Bussmann WD, Schöfer H, Kaltenbach M (1977): Die hämodynamische Wirkung von Nifedipine bei akutem Herzinfarkt. Herz/Kreisl. 9: 140-7
- 6) Bussmann WD, Seher W, Grüngras M (1983): Reduktion der CK- und CKMB-Infarktgröße durch Verapamil. Dtsch. med. Wschr. 108:1047-53
- 7) Clark RE, Christlieb IY, Henry PD, Fischer AE, Nora JD, Williamson JR, Sobel BE (1979): Nifedipine: A Myocardial Protective Agent. Am. J. Cardiol. 44:825-31

- 8) Daly K, Bergman G, Rothman M, Atkinson L, Jackson G and Jewitt DE (1983): Beneficial effect of adding nifedipine to beta-adrenergic blocking therapy in angina pectoris. *Eu. H. J.* 3:42-46
- 9) Debaisieux JC, Theroux P, Waters DD and Mizgala HF (1980): Hemodynamic Effects of a Single Oral Dose of Nifedipine following Acute Myocardial Infarction. *Chest.* 78:574-9
- 10) Fleckenstein A, Kammermeier H, Döring HJ, Freund HJ (1967): Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. *Z. Kreisl. Forsch.* 56:716-44 und 839-58
- 11) Fleckenstein A (1971): Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation-contraction coupling of heart muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions. In: Harries P, Opie L: *Calcium and the heart.* Academic press, London - New York, p 135
- 12) Fleckenstein A (1981): Pharmacology and electrophysiology of calcium antagonists. In: Zanchetti A, Krikler DM: *Calcium antagonism in cardiovascular therapy. Experience with Verapamil.* Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford - Princeton, p 10-29
- 13) Forrester JS, Ganz W, Diamond G, McHugh Th, Chonette DW, Swan HJC (1973): Thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Amer. H. J.* 83:306
- 14) Freedman SB (1983): Pharmakokinetik von Calcium-Antagonisten. In: *Calcium-Antagonismus; Internat. Symposium on Calcium-Antagonism.* Hrsg.: Althaus U; Universimed-Verlag, Frankfurt/Main, 1984; S. 30-49

- 15) Geary GG, Smith GT, Suehiro GT, McNamara JJ (1981): Failure of Nifedipine Therapy to Reduce Myocardial Infarct Size in the Baboon. *Am. J. Cardiol.* 49:331
- 16) Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, and Harrison DC (1982): Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Amer. H. J.* 103:44-8
- 17) Gutowitz AL, Cole B, Henry PD, Sobel BE, and Roberts R (1977): Resistance of ventricular dysrhythmia to nifedipine, a calcium antagonist. *Circulation* 56, Suppl. III 179, Abstr. 691
- 18) Gordon GB, Mabin TA, Isaacs S, Lloyd EA, Eichler HG, and Opie LH (1984): Hemodynamic Effects of Sublingual Nifedipine in Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 53:1228-32
- 19) Hamm CM, Opie LH (1983): Protection of Infarcting Myocardium by Slow Channel Inhibitors. Comparative Effects of Verapamil, Nifedipine and Diltiazem in the Coronary-Ligated, Isolated Working Rat Heart. *Circ. Res.* 52 (Suppl. I):129-38
- 20) Hellstrom HR (1979): Evidence in favor of the vasospastic cause of coronary artery thrombosis. *Amer. H. J.* Vol. 97, No. 4:449-52
- 21) Henry PD, Shuchleib R, Borda LJ, Roberts R, Williamson JR, and Sobel BE (1978): Effects of Nifedipine on Myocardial Perfusion and Ischemic Injury in Dogs. *Circ. Res.* Vol. 43, No. 3:372-80
- 22) Henry PD (1980): Comparative Pharmacology of Calcium Antagonists: Nifedipine, Verapamil and Diltiazem. *Amer. J. Cardiol.* 46:1049-58

- 23) Herbst A, Nachtvey W (1975): Klinische Prüfung des neuen Koronartherapeutikums Adalat<sup>R</sup> an Patienten mit frischem Myokardinfarkt. Ther. Ber. 47, No. 2:260-64
- 24) Hillis LD, Braunwald E (1978): Coronary Artery Spasm. New Engl. J. Med. 299:695
- 25) Hopf R, Becker HJ, Kober G, Dowinsky S, Kaltenbach M (1982): Therapie der Angina Pectoris mit Calcium-Antagonisten. Herz 7: 221-34
- 26) Hugenholtz PG, Michels HR, Serruys PW, Brower RW (1981): Nifedipine in the Treatment of Unstable Angina, Coronary Spasm and Myocardial Ischemia. Amer. J. Cardiol. 47:163-73
- 27) Hugenholtz PG, Serruys PW, Fleckenstein A, Nayler W (1986): Warum Ca<sup>++</sup>-Antagonisten vor oder bei früher Myokardischämie, jedoch nicht nach gesichertem Infarkt besonders nützlich sind. Therapiewoche 36:1409-23
- 28) Jaffe AS, Henry PD, Vacek JL, Sobel BE, Roberts R (1982): Administration of Nifedipine to Patients with Acute Myocardial Infarction. Cardiovascular Medicine Volume 1, edited by Vogel JHK, Raven Press New York:91-102
- 29) Kaltenbach M, Schulz W, Kober G (1979): Effects of Nifedipine After Intravenous and Intracoronary Administration. Amer. J. Cardiol. 44:832-37
- 30) Lubbe WF, McLean JA, Nguyen T (1983): Antiarrhythmic actions of nifedipine in acute myocardial ischemia. Amer. H. J. Vol. 105: 331-33

- 31) Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, Reed FR, and Sobel BE (1982): Acute Hemodynamic Responses to Sublingual Nifedipine: Dependence on Left Ventricular Function. *Circulation* 65, No. 3:489-98
- 32) Majid PA, De Jong (1982): Acute hemodynamic effects of nifedipine in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 65: 1114
- 33) Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Marzilli M, Bal-  
lestra AM, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distanto A, and Pesola A (1978): Coronary Vasospasm as a Possible Cause of Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 299:1271-77
- 34) Meils CM, Gross GJ, Brooks HL, Warltier DC (1981): Reduction of Myocardial Infarct Size by the Calcium Antagonist FR 7534. *Cardiology* 68:146-60
- 35) Mori K, Tamehisa O, Ohka T, and Kanaya H (1982): Hemodynamic Effects of Concomitant Nitroglycerin Ointment and Nifedipine Treatment in Acute Myocardial Infarction. *Jpn. Heart J.* September 1982:739-47
- 36) Muller JE, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R, Pearle DL, Turi ZG, Schneider JF, Serfas DH, Tate C, Scheiner E, Sobel BE, Hennekens CH, and Braunwald E (1984): Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison. *Circulation* 69, No. 4:740-47
- 37) Muller JE, Turi ZG, Pearle DL, Schneider JF, Serfas DH, Morrison J, Stone PH, Rude RE, Rosner B, Roberts R, Sobel BE, Tate C, Scheiner E, Hennekens CH, and Braunwald E (1984): Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind comparison. *Circulation* 69, No. 4:728-39

- 38) Nakaya H, Schwartz A, and Millard RW (1983): Reflex Chronotropic and Inotropic Effects of Calcium Channel-Blocking Agents in Conscious Dogs. Diltiazem, Verapamil and Nifedipine Compared. *Circ. Res.* 52:302-11
- 39) Nayler WG (1980): The pharmacological protection of the ischemic heart: the use of calcium and beta-adrenoceptor antagonists. *Europ. H. J.* 1 (Suppl. B):5-13
- 40) Neumann FJ, Tillmanns H, Zimmermann R, Parekh N, Dart AM, Kübler W (1985): Effect of Nifedipine on the Epimyocardial Microcirculation in the Rat. 6th International Adalat<sup>R</sup> Symposium, Abstr. p 6
- 41) Norwegian Nifedipine Group (1983): Nifedipine in Acute Myocardial Infarction. No Influence on Enzymatic Infarct Size. *Circulation*, Vol. 68, Suppl. III, Abstr. No. 88
- 42) Deff M, Beck OA, Halilovic E, und Hochrein H (1980): Nifedipin bei akutem Myokardinfarkt. *Dtsch. Med. Wschr.* 105:1497-1501
- 43) Pirzada AM, De Jong J (1982): Acute Hemodynamic Effects of Nifedipine in Patients with Ischemic Heart Disease. *Circulation* Vol. 65, No. 6:1114-18
- 44) Rämisch KD (1982): Pharmakokinetik verschiedener Darreichungsformen von Adalat<sup>R</sup>. Aus: Erfahrungen mit Adalat<sup>R</sup> in Klinik und Praxis. perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen
- 45) Rämisch KD, Ziegler R (1985): Plasma Concentrations of Various Nifedipine Applicationforms in Healthy Volunteers. 6th Adalat<sup>R</sup> Symposium, Abstr. p 4

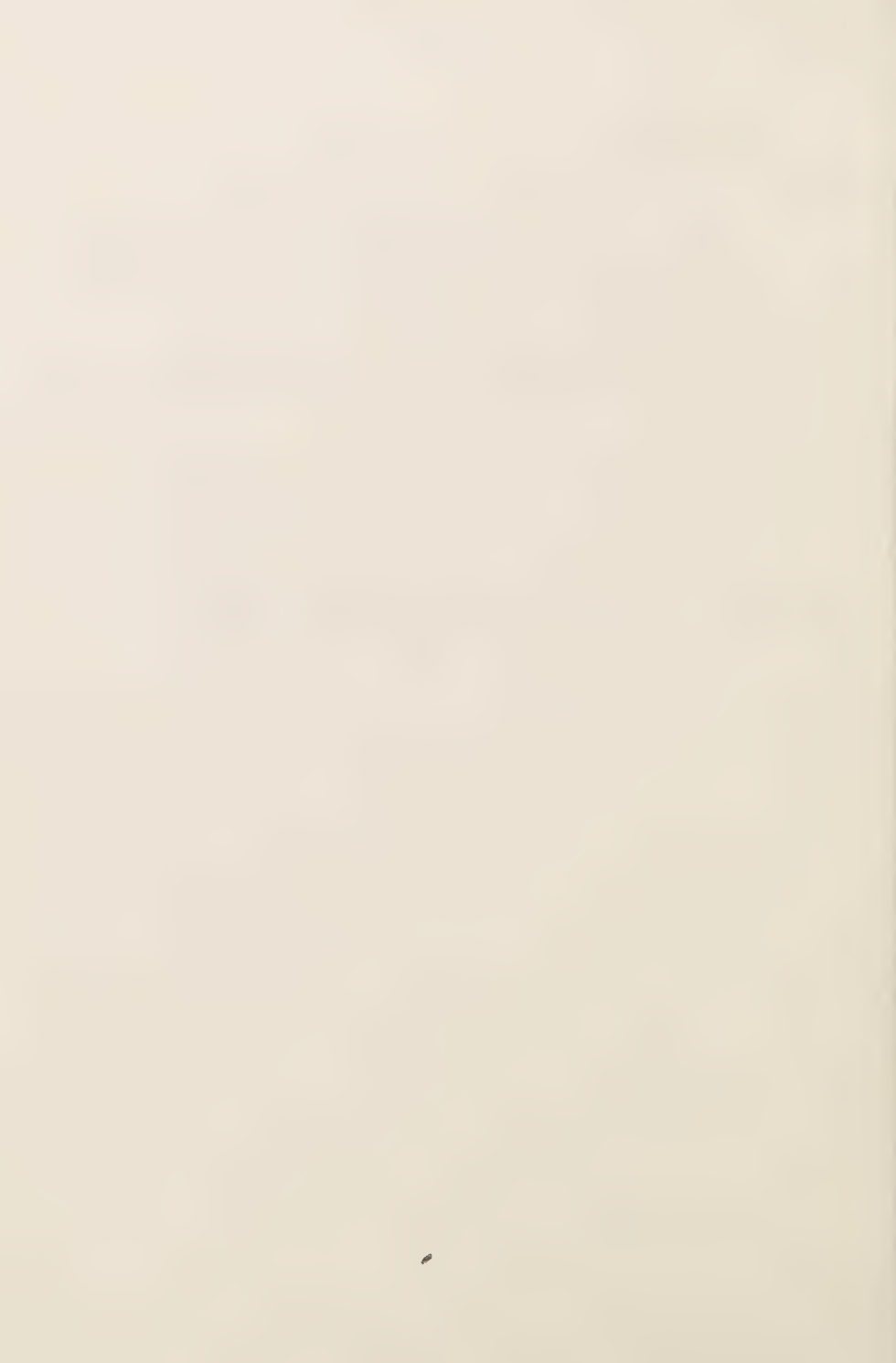
- 46) Roberts R, Jaffe AS, Henry PhD, Sobel BE (1981): Nifedipine and acute myocardial infarction. Herz 6:90-97
- 47) Rowland E, Evans T, Krikler D (1979): Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil: Intracardiac electrophysiological study. Br. Heart J. 42:124-27
- 48) Schanzenbächer P, Göttfert G, Liebau G, und Kochsiek K (1985): Coronary Hemodynamic and Metabolic Effects of Nifedipine in Patients with Coronary Artery Disease treated with Beta-Blocking Drugs. Am. J. Cardiol. 55:33-36
- 49) Schanzenbächer P, Liebau G, Deeg P, and Kochsiek K (1983): Effect of Intravenous and Intracoronary Nifedipine on Coronary Blood Flow and Myocardial Oxygen Consumption. Am. J. Cardiol. 51:712-17
- 50) Schlepper M, Weppner HG, Merle H (1978): Hemodynamic effects of supraventricular Tachycardias and their alterations by electrically and verapamil induced termination. Cardiovasc. Res. 12: 28-33
- 51) Selwyn AP, Welman E, Fox K, Harlock P, Tratt T, and Klein M (1979): The Effects of Nifedipine on Acute Experimental Myocardial Ischemia and Infarction in Dogs. Circ. Res. 44:16-23
- 52) Serruys PW, Hooghoudt TEH, Reiber JHC, Brower RW, Hugenholtz PG (1983): Influence of intracoronary nifedipine on left ventricular function, coronary vasomotility, and myocardial oxygen consumption. Br. Heart J. 49:427-41
- 53) Serruys PW, Brower RW, Ten Katen HJ, Bom AH, and Hugenholtz PG (1981): Regional Wall Motion from Radiopaque Markers After Intravenous and Intracoronary Injections of Nifedipine. Circulation Vol. 63, No. 3:584-91

- 54) Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR (1978): Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. J. Clin. Invest. 61:1048
- 55) Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB, Bodenheimer MM, Banka VS, and Helfant RH (1982): The Effects of Nifedipine on Myocardial Bloodflow and Contraction During Ischemia in the Dog. Circulation 65, No. 1:49-53
- 56) Welman E, Carroll BJ, Scott Lawson J, Selwyn AP, and Fox KM (1978): Effects of nifedipine on creatine kinase release during myocardial ischemia in dogs. Eu. J. Cardiol. 7/5-6:379-89
- 57) Winniford MD, Hillis LD (1982): Kombinierte Therapie mit  $\beta$ -Rezeptorenblockern und Calciumantagonisten bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Herz Vol. 7, No. 4:243-49

### DANKSAGUNGEN

Ich danke allen Ärzten, Schwestern und MTA's am Krankenhaus München-Neuperlach für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Studie.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Cyran für die verständnisvolle Betreuung sowie seine zahlreichen wertvollen Ratschläge.



## LEBENS LAUF

- 1959            Geboren am 25. September in Prag als Sohn des Dipl. Ing. Paul Kuthan und der Apothekerin Helena Kuthan, geb. Jirsák
- 1966-69        Besuch der Grundschule in Prag
- 1969            Emigration in die Bundesrepublik Deutschland
- 1969-71        Besuch der Grundschule in Kreuzwertheim
- 1971-80        Besuch des Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasiums in Wertheim
- 1980            Ablegen der Reifeprüfung; Beginn des Medizinstudiums an der Universität Regensburg
- 1981            Zuerkennung der deutschen Staatsbürgerschaft
- 1982            Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung; Wechsel an die Technische Universität München
- 1983            Ablegen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- 1985            Ablegen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
- 1986            Ablegen des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung; Erteilung der Approbation als Arzt













